FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

N° 1012

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

LABROUSSE Claude

né le 16 avril 1931, à TLEMCEN (Algérie)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PHENOMENES DE NUCLEOPHAGOCYTOSE ET DE NUCLEOLYSE OBSERVES AU COURS DE LA POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

Fréquence et signification de ces Polyarthrites, leurs rapports avec la maladie lupique.

Président de Thèse: M. F. DELBARRE, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

LABROUSSE Claude

né le 16 avril 1931, à TLEMCEN (Algérie)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PHENOMENES DE NUCLEOPHAGOCYTOSE ET DE NUCLEOLYSE OBSERVES AU COURS DE LA POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

Fréquence et signification de ces Polyarthrites, leurs rapports avec la maladie lupique.

Président de Thèse: M. F. DELBARRE, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1.2.1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.) CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . Gaston CORDIER
2è ASSESSEUR . . . . Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie). . .	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550205_0021

MM.

Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.), pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (F.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (F.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BLISKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)

MM.

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) . . . . . DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker). . . . . HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . . MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . . CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales . . . .
- Boucicaut . . . . . MILLIEZ (P.)
- Broussais . . . . . LENEGRE (J.)
- Cochin . . . . . JUSTIN-BESANÇON (L.)
- Cochin . . . . . BROUET (G.)
- Hôtel-Dieu . . . . . BARIETY (M.)
- Lariboisière . . . . . SEZE (S. de)
- Pitié . . . . . DREYFUS (G.)
- Saint-Antoine . . . . . KOURILSKY (R.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . . . . DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais). . . . . GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . DERCT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . . GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales . . .
- Baudeloque . . . . . LACOMME (M.)
- Foch (Suresnes) . . . . MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal). . . VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu). . . . . RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) . . LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . . . MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) . . . . . BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière). . . MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale . . . . . COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié) . . . . . DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . . . LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique . . . . . GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique . PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale . . . . . DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicale . . . . . POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker). . . . . COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau). TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine . . . . . .
- BOUR (H.)
- LHERMITTE (F.)
- PEQUIGNOT (H.)

MM.

Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	CLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECCURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.), pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.)

.../

MM.

Pathologie médicale (suite)	HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESCBRE (R.) LEVÊQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (F.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie - Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf., pr. s. ch. GREMY (F.), m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.), m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	FICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.), pr. s. ch.

MM.

Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (F.) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE . .

BOLTANSKY (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . .	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.)

A notre Maître, Monsieur le Professeur Florian DELBARRE

qui nous a inspiré cette thèse, nous en a montré l'intérêt et nous fait l'honneur d'en accepter la présidence,

qu'il veuille trouver ici le témoignage respectueux de notre profonde gratitude.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Florent COSTE

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Rhumatologique à la
Faculté de Médecine de Paris

L'enseignement qu'il nous a prodigué avec tant de bienveillance nous a profondément marqué.

En hommage respectueux.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Stanislas de SEZE

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris

Nous le remercions très respectueusement
de son enseignement de si haute qualité.

A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur Agrégé Louis AUQUIER

Médecin de l'Hôpital Necker

Monsieur le Docteur Alain RUBENS-DUVAL

Médecin de l'Hôpital Bichat

qui nous ont accueilli dans leur Service
et guidé dans notre spécialité,

nous leur en sommes profondément
reconnaissant.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat

Monsieur le Professeur G. MENEGAUX (in memoriam)
Monsieur le Professeur M. BARIETY
Monsieur le Professeur R. TURPIN
Monsieur le Professeur B. DUPERRAT
Monsieur le Docteur R. CLEMENT
Monsieur le Docteur F. BENOIST

Internat

Monsieur le Professeur A. DOMART
Monsieur le Professeur R. GARCIN
Monsieur le Professeur M. LAMOTTE
Monsieur le Professeur Agrégé M. PERRAULT

qui ont élargi nos connaissances médicales,

nous les en remercions respectueusement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur agrégé S. GODLEWSKI

Monsieur le Professeur agrégé J. HAZARD

Madame le Professeur agrégé S. LAMOTTE-BARILLON

Monsieur le Professeur agrégé J. LAPRESLE

Monsieur le Professeur agrégé P. MASSIAS

Monsieur le Docteur J. CAYLA

Monsieur le Docteur P. RONDOT

Monsieur le Docteur A. RYCKEWAERT

Monsieur le Docteur J. VILLIAUMEY

Médecins des Hôpitaux

Hommage respectueux.

A Madame le Docteur F. BASSET

Assistante d'Anatomie Pathologique

A Monsieur le Docteur A. PELTIER

Médecin Assistant des Hôpitaux

qui nous ont conseillé avec leur grande compétence

A Madame VATTAN
et au Personnel du Laboratoire

Au Personnel du Secrétariat

qui nous ont tant aidé durant la réalisation de ce travail.

A mon Père

le Médecin Général Jean LABROUSSE
Officier de la Légion d'Honneur

A ma Mère

A ma femme

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Durant notre stage à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin, nous avons été frappés par l'intérêt que présentait la recherche des Phénomènes de HARGRAVES et de HASERICK chez les polyarthritiques.

Nous nous sommes intéressés aux problèmes posés par ces polyarthrites et, suivant les conseils de Monsieur le Professeur DELBARRE, il nous a paru intéressant de reprendre ces observations, de revoir l'abondante littérature ayant trait à cette question et d'essayer de dégager les éléments d'une mise au point.

On sait en effet que le Lupus érythémateux aigu disséminé (nous emploierons l'abréviation L.E.D.) a longtemps paru être une affection rare,

au pronostic redoutable. La découverte par HARGRAVES, en 1948, d'un test biologique d'abord considéré comme un critère diagnostique formel a permis de multiplier sa fréquence.

Mais deux difficultés apparaissaient bientôt :

1) HARGRAVES avait découvert un test cytologique. Il décrivait une cellule bien spéciale, résultat de la phagocytose par un polynucléaire, d'un noyau complément homogénéisé (nucléophagocytose avec nucléolyse), et il l'opposait aux phénomènes banaux de nucléophagocytose d'observation courante.

D'autres techniques de recherche étaient bientôt proposées. Il faudrait donc définir la valeur de ces techniques et les critères cytologiques permettant de reconnaître la cellule de Hargraves (ou cellule L.E.).

2) En outre, dès 1955, on remarquait des difficultés dans l'étude des manifestations articulaires de la maladie lupique et HIJMANS le premier réfutait la séparation brutale entre polyarthrite lupique et polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.), ouvrant le cadre de polyarthrites à cellules de Hargraves.

Depuis, de nombreuses études leur ont été consacrées. L'American Rheumatism Association reconnaissait bientôt ces faits. Ainsi, en 1956, dans sa liste des critères diagnostiques de la polyarthrite, elle incluait les critères d'exclusion (critère n° 2) :

" Une haute concentration de cellules L.E. (quatre ou plus sur deux étalements préparés à partir de sang hépariné incubé moins de 2 heures). "

Mais en 1958, elle admettait que ce 2ème critère méritait discussion étant donné la fréquence des publications rapportant la découverte

de cellules L.E. chez des malades présentant certes les traits cliniques de la P.C.E., mais aucune des manifestations cutanées ou rénales si évocatrices du L.E.D.

Elle invitait à grouper à part ces malades, les excluant des polyarthrites banales.

Donc, ce sont ces cas frontière , ces "OVERLAPS" que nous nous proposions d'étudier en revoyant un certain nombre d'observations de "Polyarthrites à cellules L.E." et en les comparant aux données de la littérature.

Mais les critères cytologiques varient avec les auteurs.

Aussi, dans ce travail, nous proposons-nous :

A.- 1) De faire un rapide historique des principales méthodes proposées.

2) De les rapporter en insistant sur la méthode urilisée à la Clinique de Rhumatologie. Nous essaierons de préciser leur valeur respective en confrontant les diverses opinions émises dans la littérature.

3) De préciser les critères cytologiques de la cellule "L.E." et de ses formes dégradées.

B.- Nous décrirons ensuite les principaux traits cliniques des observations ainsi que leurs données biologiques en discutant déjà certains points particuliers. Nous insisterons sur les circonstances de découvertes, la nature et le devenir de la cellule L.E.

C.- Nous passerons alors en revue les opinions des différents auteurs, et relaterons les résultats de certaines des études tendant à expliciter le phénomène lupique rencontré chez ces malades.

D. - En possession de ces données, nous nous efforcerons de classer nos malades et de dégager une conclusion.

HISTORIQUE

Etudiant la moelle sternale des sujets présentant un Lupus érythémateux aigu, HARGRAVES, en 1948 (13), attire l'attention sur la fréquence des phénomènes de nucléo-phagocytose chez ces malades. Celle-ci peut être banale; c'est la phagocytose du noyau peu modifié d'un leucocyte par un autre leucocyte, un monocyte le plus souvent. Il nomme la cellule ainsi réalisée une "TART-CELL" et lui refuse toute valeur particulière. Par contre, il isole chez les lupiques, la phagocytose par les polynucléaires de matériel nucléaire parfaitement homogénéisé. Elle lui paraît hautement spécifique de la maladie.

C'est là la cellule de HARGRAVES ou "Lupus erythematosus cell" ou cellule L.E. Cette phagocytose particulière constitue le phénomène L.E. Dans certains cas les polynucléaires normaux s'amassent autour des masses nucléaires homogénéisées mais non encore phagocytées, ce sont les "Rosettes".

HARGRAVES (13) n'étalait pas immédiatement la moelle ponctionnée mais la recueillait sur héparine. Ce simple fait permit sa découverte.

Peu après, HASERICK (18) perfectionne la technique : il additionne 1 ml de moelle héparinée de plasma (0,5 ml) et laisse incuber une demi-heure, centrifuge et étale. Les frottis sont colorés au Whright ou au May-Grunwald. Déjà se marquent les caractéristiques principales du phénomène:

il est obtenu in-vitro et nécessite un certain temps d'incubation.

Mais la moelle des L.E.D. est souvent hypoplasique. HASERICK (19) (1949) et peu après HARGRAVES (14) substituent la moelle d'un donneur sain à celle d'un malade. Le plasma lupique induit également le phénomène L.E. et déjà on parle du facteur d'Haserick ou "Facteur L.E.", facteur plasmatique défini par sa propriété d'induire le phénomène L.E. dont on saura bientôt qu'il s'agit d'une γ -globuline (20) (21).

SUNDBERG (1949) (49), puis LEE (29-b) retrouvent le phénomène à partir du sang du malade recueilli sur héparine et incubé à 37°.

SUKSTA (48) prolonge le temps d'incubation plusieurs heures.

MOFFAT (33) mélange ensuite sang suspect et sang normal, puis BARNES (1) abandonne l'anticoagulant mettant en présence le sérum du malade et les leucocytes d'un sang normal défibriné. Mais c'est en 1952 que ZIMMER et HARGRAVES (53) décrivent la technique dite du "caillot de 2 heures), perfectionnant la découverte de GONYEA (12). Technique de référence, nous la décrirons plus longuement ensuite.

Trois ans après la découverte initiale, on sait :

1) que le phénomène n'a bien lieu qu"in vitro" (15) (20);

2) qu'il est provoqué par un facteur (le facteur "L.E.") présent dans le sérum du malade et actif sur les leucocytes d'un sujet normal (20);

3) qu'un certain temps de latence variable avec la technique est nécessaire à la production de la cellule de Hargraves.

Les études ultérieures vont se porter dans trois directions :

- Etudier la succession des phénomènes aboutissant à la formation de la cellule L.E.

- Etablir de nouvelles méthodes de recherches plus sensibles.

- Préciser les critères morphologiques de la cellule L.E.

LE PHENOMENE L.E.

L'étude dynamique du phénomène L.E. (44) a été surtout précisée par les colorations vitales ROHN 1952 (41), et les études en contraste de phase ROBINEAUX (1958) (39) (40). Nous en résumerons les résultats car elle rend plus aisée l'étude des différentes méthodes.

1) Les corps libres

Lorsqu'on met en présence un sérum lupique et une suspension de leucocytes vivants (quelle que soit d'ailleurs leur provenance: leucocytes humains normaux ou leucémiques, leucocytes d'autres espèces animales), les premières modifications apparaissent au niveau du noyau de certains d'entre eux :

- le dessin chromatinien s'estompe;
- les lobes nucléaires fusionnent en une masse amorphe de taille bientôt supérieure à celle du noyau normal;
- le cytoplasme se gelifie, puis se rompt et les masses nucléaires expulsées forment les "CORPS LIBRES", ou "corps L.E.", qui apparaissent en moins d'une minute;
- lymphocytes et polynucléaires sont également intéressés par ce processus purement passif, qui semble possible même vis-à-vis de leucocytes tués par dessication (méthode de Snapper et Nathan).

On discute d'ailleurs encore de savoir si le facteur L.E. est agressif vis-à-vis d'un leucocyte normal. C'est là un problème fondamental d'une importance pathogénique considérable (SELIGMANN) (44). Mais on n'a pu voir de cellules L.E. in vivo si ce n'est en créant une anoxie passagère comme l'a fait SICKLEY (45) (recherche dans le sang périphérique après garrottage de la base d'un doigt pendant 20 minutes) ou en les recherchant dans les liquides d'épanchement (SNAPPER) (47).

2) La "Rosette".

La suite du phénomène requiert la présence de polynucléaires encore vivants. Ceux-ci doués d'un puissant tactisme positif à l'égard des masses nucléaires homogéinisées les entourent et les débarrassent des fragments cytoplasmiques qui pouvaient y adhérer encore. C'est là l'image de la rosette réalisée en 10 minutes à 1 heure.

3) La cellule L.E.

Elle se trouvera formée (en 15 à 120 minutes) lorsqu'un de ces polynucléaires phagocytera l'une de ces masses de matériel nucléaire, qu'elle corresponde à un noyau entier ou à un lobe nucléaire. La cellule L.E. comporte donc une inclusion de matériel nucléaire homogéinisé, le plus souvent assez volumineuse pour refouler en périphérie le noyau du leucocyte phagocytant qui a gardé sa structure.

LES METHODES DE RECHERCHE

Elles peuvent être divisées en deux grands groupes :

1) Les méthodes dites directes utilisent comme substrat les propres leucocytes du malade.

2) Les méthodes indirectes font agir le sérum du malade sur des leucocytes étrangers.

Dans tous les cas un certain délai est nécessaire à la production de la cellule de Hargraves. Ce temps variable avec la technique est plus long lorsqu'on utilise un anticoagulant, probablement parce que le traumatisme leucocytaire y est moindre et que la fragilisation des leucocytes facilite les recherches.

On concentre toujours les leucocytes afin d'avoir un étalement riche, plus aisé à examiner.

On colore l'étalement habituellement par le May-Grunwald-Giemsa qui donne un meilleur contraste.

Nous ne reviendrons pas sur la technique utilisant la moelle héparinée et précédemment décrite.

LES METHODES DIRECTES

1) Certaines utilisent un anticoagulant. Le sang veineux est recueilli :

- soit sur oxalate (méthode dérivée de celle de MOYER (34), mais abandonnée),

- soit sur héparine (SUNDBERG (49), LEE (29-b), DUBOIS (5)).

Après 1 à 2 heures d'incubation à 20° le sang est centrifugé et l'on recueille et étale la couche leucocytaire.

On peut également recueillir le sang sur tube siliconé (ZIMMER) (53), additionner ensuite le sang de fibrinogène afin d'obtenir une riche couche leucocytaire (WEISBERGER) (51).

2) La méthode du caillot, de ZIMMER et HARGRAVES (53).

Nous la décrirons en détail car c'est elle qui a été utilisée à la Clinique Rhumatologique et nous l'avons pratiquée.

On prélève 10 ml de sang veineux dans un tube stérile sans anticoagulant.

Placé verticalement on l'abandonne deux heures à la température du Laboratoire. C'est la durée optimum. Après 3 heures une lyse cellulaire apparaît et les noyaux se hyalinisent (HELLER) (25). Le caillot est versé sur une toile métallique fine de 30 à 40 mesh (du type utilisé pour les passoires à thé) et placé au dessus d'une coupelle. Le sérum est recueilli à part et pourra servir pour une recherche indirecte. On peut déjà

éliminer la moitié inférieure du caillot, très pauvre en leycocytes (ZIMKHAM) (54). Ensuite, le caillot (ou sa moitié supérieure) sera dissocié , écrasé, et forcé à travers le filtre à l'aide d'un agitateur en porcelaine. Ce temps est essentiel. Le traumatisme leucocytaire favorise la production de la cellule L.E. On obtiendrait moins de cellules L.E. si on se contentait de dissocier ou filtrer le caillot (DUBOIS) (7),MAGATH.

On peut laisser encore incuber 10 minutes (OGRYSLO) (38) le filtrat ainsi obtenu. Une partie, recueillie dans un tube à hématocrite sera centrifugée 5 minutes à 1000 t/mn. La couche leucocytaire bien visible sera étalée et colorée.

On recherche corps libres, rosettes et cellules L.E. On pourrait les numérer par rapport aux leucocytes restants (pour 500 ou 1000 par exemple).

3) Les méthodes dérivées de celle de SNAPPER et NATHAN (1955) (47) "Ring-test".

Elle consiste à faire agir une goutte de sang du malade sur un étalement de globules blancs préparé au préalable , et provenant du sang d'un sujet normal.

On dépose une goutte de sang normal sur une lame dans l'aire délimitée par un anneau ou une lame percée. Les leucocytes resteront adhérents au verre lorsqu'on lavera le caillot à l'eau physiologique ou au sérum

(DUBOIS) (7). La lame ainsi préparée sera utilisée dans les 8 jours. On fait agir sur ce substrat une goutte de sans du malade. De nombreuses cellules L.E. seront retrouvées dans les aires délimitées.

Ce n'est là qu'une méthode semi-directe. Le matériel phagocyté étranger au malade est ici fourni par des leucocytes tués. Mais ce substrat est nécessaire sinon les leucocytes du malade ne quittent pas le caillot et l'on devrait rechercher la cellule L.E. dans celui-ci).

D'autres auteurs ont également fragilisé les leucocytes par lavage (KURNICK) (28), congélation (GERMAN) (10), dessication (DAVIS) (4). On a souvent utilisé la centrifugation en présence de billes de verre: ZINKHAM et CONLEY (54), modification de la méthode sur sang hépariné. Après avoir laissé reposé le sang 2 heures à 37° on le soumet en présence de billes de verre à un agitateur rotatif; on le laisse ensuite reposer avant de recueillir les leucocytes. Les auteurs ont pu préciser que c'était bien le traumatisme leucocytaire qui faciliterait le phénomène L.E.

Enfin, on a récemment décrit (MUDRICK) (58) une micro-méthode qui, selon ses promoteurs, serait un peu plus sensible que la méthode du caillot. On recueille le sang sur héparine (à l'aide d'une pipette capillaire), mais on associe un traumatisme leucocytaire (écrasement de la couche leucocytaire après séparation par centrifugation).

LES METHODES INDIRECTES

Elles ne sont que des variantes des méthodes directes. On utilise le sérum du malade que l'on fait agir sur les leucocytes d'un donneur.

On utilise, à la Clinique Rhumatologique, pour pratiquer ce test dit d'"HAZERICK", la technique de ZIMMER et HARGRAVES ainsi modifiée ; et très proche de celle de KIEVITS (26).

Le caillot d'un sang normal est obtenu et fragmenté comme dans la technique initiale. Le filtrat est alors centrifugé et l'on recueille la couche leucocytaire en entier. Placée dans un tube à hémolyse on la met en présence d'une quantité égale de sérum du malade pendant 30 minutes à 37°. On centrifuge ensuite et on étale.

FALLET et ZIFF (1958) (9) ont proposé une variante de la méthode de SNAPPER :

On dépose sur une lame, dans une aire délimitée, une goutte de sang frais normal. Après 20 minutes, on lave à l'eau physiologique pour enlever le caillot et l'on fait agir immédiatement le sérum du malade pendant une heure à 37° sur les globules blancs restés adhérents à la lame.

Utilisant des leucocytes fragilisés, mais obtenus de fraîche date, cette micro-méthode leur a paru plus sensible.

On a essayé de sensibiliser ces méthodes en utilisant des leucocytes pathologiques provenant de sujets leucémiques (leucémie myéloïde, MOYER (34) ou lymphoïde (LEE (30)), de sujets à vitesse de sédimentation

élevée, VAN SOEREN (50).

En fait, c'est la richesse du sang en leucocytes qui facilite la lecture des lames.

Le phénomène L.E. a été retrouvé en utilisant du matériel d'origine animale.

- Moelle osseuse de chien, HAZERICK (24).

- Leucocytes de diverses espèces, recueillis après centrifugation de sang hépariné.

CARERA (2) a ainsi obtenu des cellules L.E. en incubant, en présence de sérum lupique, des leucocytes de cheval, poulet, cobaye, chien, souris, mais jamais en utilisant ceux de lapin, chat, rat hamster. Les méthodes fragilisant les leucocytes humains sont d'ailleurs plus sensibles.

VALEUR de ces METHODES

Divers auteurs les ont comparé et leurs résultats concordent.

1) Les méthodes utilisant la moelle ont pour elles la richesse en leucocytes. Elles donnent peu de corps libres, les rosettes y sont plus fréquentes que les cellules L.E.

Mais la moelle est souvent hypoplasique chez les lupiques et on hésite à répéter cet examen chez un malade grave. Certaines mycoses peuvent simuler la cellule L.E. (23). ZIMMER (53) et HAZERICK (24)

ont comparé les résultats de cette technique à ceux de la méthode du caillot et l'ont trouvée moins souvent positive, en partie à cause de l'effet inhibiteur de l'héparine. Résultats en accord avec ceux de DUBOIS (7), (égalité des techniques sur sang hépariné et sur moelle), et de ROHN (42).

2) Les méthodes directes.

La méthode sur "sang hépariné" fournit incontestablement les plus belles images. Les corps libres y sont rares (7). Mais elle est moins sensible que le "caillot". HAZERICK (24), puis DUBOIS (7) en ont accusé l'héparine qui, de même que l'oxalate, inhibe la phagocytose et partant la formation de la cellule L.E. Sa concentration ne doit pas dépasser 0,15 mg/ml, lors du prélèvement de sang.

La méthode de SNAPPER est une micro-méthode de lecture plus facile. Par contre, les cellules L.E. ont un aspect un peu différent. Cet écueil est partiellement levé dans la modification de FALLET et ZIFF.

La valeur de ces deux dernières méthodes a été comparée à celle du caillot dissocié (ZIMMER - 53), (HAZERICK - 24), (DUBOIS - 5 - 6 - 7). Tous s'accordent pour préférer la méthode du caillot qui donne à peu près autant de résultats positifs que celle de SNAPPER et beaucoup plus que celle sur héparine. On doit cependant remarquer que dans ces études, chaque méthode eut à son actif un petit nombre de résultats positifs qui lui furent propres et qui ne furent pas retrouvés par

une autre méthode. On voit par là la nécessité de pratiquer une "batterie" de tests.

DUBOIS (7) et ZINCKAM (54) ont comparé méthode du caillot et centrifugation. Cette dernière, malgré la présence d'héparine, est plus sensible, mais les corps libres y sont nombreux, les rosettes rares et elle nécessite un appareillage spécial encore que peu compliqué.

3) Les méthodes indirectes sont dans l'ensemble un peu moins sensibles que les méthodes directes.

Elles sont peu utilisées, semble-t-il, dans les pays anglo-saxons, à l'exception de celle de FALLET et ZIFF.

Elles témoignent d'une agressivité plus forte du sérum, ne serait-ce que parce que le sérum est recueilli après la coagulation, et même longtemps après elle dans la méthode du caillot, telle que nous l'avons décrite.

Le test d'HAZERICK sera donc pratiqué sur un sérum en quelque sorte absorbé par ses propres leucocytes.

Or la dilution du sérum lupique avec du sérum normal ou de l'eau physiologique diminue rapidement la production de cellules L.E. (GOSSLINGS) (55). D'autre part, il est absorbé par les noyaux cellulaires isolés (MIESCHER) (32) et on a pu l'absorber sur les propres leucocytes du sujet (SVEC) (56).

L'expérience montre, en outre, que le comportement des leucocytes en présence du facteur L.E. varie avec leur provenance. Le sang de certains sujets paraît faciliter particulièrement la mise en évidence

de la cellule de Hargraves sans qu'à l'examen clinique ou hématologique on ne retrouve d'anomalie évocatrice de lupus chez eux. DELBARRE (85), Madame BASSET.

En tout cas on n'affirmera pas la négativité du test d'Hazerick sans avoir pratiqué plusieurs lames, en utilisant des leucocytes de différents donneurs (4 à 10) Madame BASSET (3).

Remarquons toutefois que les images d'ERYTHROPHAGOCYTOSE sont fréquentes lorsque les sangs du malade et du sujet témoin "donneur de leucocytes" ne sont pas du même groupe (26). Comme nous le verrons, il ne faut pas confondre ces images avec les inclusions nucléaires de la cellule L.E.

Le test d'Hazerick, tel que nous l'avons décrit, ne nous a jamais paru positif isolément. Bien plus souvent il est négatif alors que la recherche directe était positive. Cependant les deux tests ont été pratiqués simultanément chez la plupart des malades de cette étude.

Ces résultats sont en accord avec ceux de KIEVITS (26). Cet auteur a comparé chez les mêmes malades , la sensibilité de 4 tests : techniques directes du sang hépariné, du sang défibriné (1) et du caillot, et technique indirecte selon un mode très proche de celui que nous avons décrit. La sensibilité de cette dernière semble, chez le même malade, intermédiaire entre la technique du caillot et les deux premières. Lui aussi a retrouvé, chez certains malades, un test direct positif alors que la recherche indirecte était négative.

RESULTATS de ces METHODES, la CELLULE "L.E.".

Nous venons de donner un certain nombre d'arguments qui militent en faveur de l'adoption de la méthode dite du "caillot dissocié".

Or les critères de l'A.R.A. , déjà exposés, recommandent une technique moins sensible. Le plus souvent, une plus grande sensibilité va de pair avec une moins grande spécificité.

Nous voudrions préciser ici, à la lumière de l'enseignement que nous avons reçu et de la littérature, les critères que nous avons retenus pour affirmer la cellule L.E. en utilisant cette technique.

En effet, lorsqu'on pratique ces tests chez un lupique en poussée, il est fréquent de rencontrer des cellules L.E. typiques, mais elles sont peu nombreuses, dépassant rarement 10 % des leucocytes. Plus fréquents sont des aspects dégradés, malheureusement rencontrés dans d'autres affections.

Il faut donc reconnaître, au sein de ces LEUCOCYTES à INCLUSIONS, la simple NUCLEOPHAGOCYTOSE, les diverses NUCLEOLYSES et son type achevé, "LA CELLULE L.E.".

Nous nous référerons aux travaux de HARGRAVES (16), OGRYZLO (38), DUBOIS (7), FRIEDMAN (102), SIGUIER (46) et tout particulièrement à ceux de HELLER et ZIMMERMANN (25) et aux critères utilisés à la Clinique Rhumatologique et exposés en 1960, COSTE (3).

Les différents aspects de nucléophagocytose rencontrés, diffèrent entre eux par la nature de la cellule phagocytante et le degré d'homogénéisation du noyau phagocyté, c'est-à-dire de nucléolyse.

1) LA CELLULE L.E.

La cellule phagocytante est un polynucléaire neutrophile.

Il est distendu par une volumineuse inclusion qui repousse son noyau en périphérie, le transformant en un mince croissant, collé contre la membrane cellulaire. Densifié, il a gardé les affinités tinctoriales du noyau normal et apparaît d'un bleu-violet foncé presque noir. Son cytoplasme est peu visible. On en distingue une mince couronne autour de l'inclusion.

L'inclusion est de grande taille, supérieure à celle d'un noyau en règle, voire égale ou supérieure à celle d'un polynucléaire normal.

Elle est arrondie ou ovalaire, et parfaitement homogène, sa structure chromatinienne a complètement disparu. Il existe toujours un saut de coloration très net avec le noyau de la cellule phagocytante, et elle apparaît plus rose, d'aspect velouté à bords estompés.

2) A l'opposé, sans valeur, les images de NUCLEOPHAGOCYTOSE sans nucléolyse.

La "TART CELL", monocyte ayant phagocyté un corps nucléaire.

L'inclusion est de petite taille, a souvent gardé la forme d'un noyau. On y retrouve une structure chromatinienne souvent altérée d'ailleurs. Inclusion et noyau ont gardé les mêmes affinités tinctoriales. La "Tart cell" n'est en fait fréquente que dans les techniques utilisant du matériel médullaire.

Dans la méthode du "caillot" il est plus fréquent que l'on observe des images analogues, dans lesquelles la cellule phagocytante est un polynucléaire. Mais l'inclusion a les mêmes caractères que celle de la TART CELL. Ce sont souvent les cellules "A" de HELLER.

3) Intermédiaires entre ces deux aspects (cellules "L.E." et "A"), sont les cellules "B" de HELLER ou cellules de Polyarthrites Rhumatoïdes (COSTE).

La cellule phagocytante est toujours un polynucléaire neutrophile. Son noyau est repoussé en périphérie, étalé, mais n'est pas nettement écrasé.

Le noyau phagocyté n'est pas entièrement homogénéisé, des traces de structure peuvent s'y distinguer, notamment une condensation périphérique qui semble correspondre à la membrane nucléaire. Enfin le saut de coloration entre les deux noyaux est moins net.

Cette condensation périphérique nous a semblé le meilleur moyen de distinguer vraies et pseudo-cellules "L.E.".

Nous joignons ci-contre une série de photographies qui précisent, nous semble-t-il, notre position. On y voit une gamme complète de cellules à inclusion. Mais nous sommes conscients des difficultés qu'il peut y avoir à différencier des stades voisins.

Si la taille de l'inclusion permet de la distinguer d'une simple nucléophagocytose. Elle ne doit pas pour cela en imposer à tort pour une cellule L.E. Mais cette différenciation n'est pas facile, certains sont moins formels et on a longtemps inclut ces cellules parmi les cellules L.E.

On a d'ailleurs cherché à perfectionner les moyens cytologiques, afin de faciliter cette différenciation.

On a utilisé les réactions spécifiques de l'A.D.N. (acide desoxyribonucleique) nucléaire, et particulièrement la réaction de FEULGEN (après hydrolyse ménagée le réactif de Schiff est réduit par le desoxyribose de l'A.D.N.) et le vert méthyle (qui après hydrolyse se combine avec les groupements phosphates de l'A.D.N.).

Elles permettent d'affirmer l'origine nucléaire de l'inclusion et par là de la différencier de la simple érythrophagocytose rare, non spécifique, sans valeur d'orientation.

Malheureusement, elles sont positives dans toute nucléophagocytose. Toutefois l'inclusion de la cellule "L.E." apparaît moins nettement colorée. On a d'abord pensé qu'il fallait en rendre responsable une dénaturation de l'A.D.N. (KLEMPERER, 1950) (27). En fait, GODMAN et KLEM-

PERER ont pu montrer, en 1958 (11) que l'inclusion était riche en protéus notamment en globulines, que son A.D.N. n'était ni dénaturé , ni diminué, mais simplement masqué. Ces méthodes pourraient peut-être différencier cellule "L.E." et cellules "A" mais elles ne semblent pas devoir éclairer le problème des cellules B.

De plus, GODMAN utilisait un appareillage spécial, permettant des mesures photométriques en microscopie.

Ils ne peuvent, par leur complexité, être utilisés comme moyen de routine.

Récemment, WIGNALL a coloré ses étalements par un réactif de Feulgen modifié et lié à un dérivé de la Fluoresceine. Comme on pouvait le prévoir, seul l'A.D.N. nucléaire est fortement fluorescent. Les corps L.E. inclus sont aisément reconnaissables des noyaux, à fluorescence plus vive mais moins homogène. Cette technique semble permettre une lecture rapide des lames, mais l'auteur ne précise pas si l'on peut comparer entre elles les diverses nucléolyses.

4) LES "CORPS LIBRES"

Les plus typiques sont des amas arrondis de matériel pourpre, rouge sombre, de taille variable (celle d'un leucocyte à celle d'un mégakaryocyte) parfaitement homogènes mais toujours plus sombres et plus

fortement colorés que la cellule "L.E."

Mais on peut rencontrer, au cours des polyarthrites, des corps libres moins typiques, plus petits, imparfaitement homogénéisés.

5) LES "ROSETTES" , amas de polynucléaires autour de corps libres, sont particulièrement fréquentes dans la méthode du caillot.

On doit les distinguer d'amas leucocytaires circonscrivant un amas plaquettaire.

6) CONDITIONS d'OBSERVATIONS

En règle générale, lorsqu'existent des cellules L.E. typiques, il est habituel de noter des images du type B en plus grande fréquence, des Rosettes, de nombreux corps libres plus ou moins homogénéisés. On ne doit donc pas s'arrêter sur une première impression, mais examiner toute la lame. Certains recommandent de passer 1/2 heure à la lecture de chaque lame.

La découverte de DEUX CELLULES TYPIQUES sur une lame suffit pour affirmer la positivité du test (DUBOIS) (89).

D'autres -et nous souscrivons à cette exigence- préfèrent les retrouver sur deux étalements différents.

On doit toujours chercher à les numérer pour 500 ou 1000 leucocytes.

Quelle valeur attribuer à la cellule de Hargraves?

Sa valeur d'orientation n'est pas contestée. Seule l'est la spécificité.

1) Elle est retrouvée avec une grande fréquence au cours du L.E.D. en poussée, mais elle n'y est cependant pas constante :

82 % sur 138 cas - HARVEY (6)

73 % sur 163 cas - DUBOIS (17)

90 % des cas de SIGUIER (188).

Remarquons que le 3ème temps du phénomène L.E., phagocytose du "Corps libre", nécessite la présence de complément (174). Or, le sérum de ces malades a pu être trop pauvre en complément (147) (201), voire anticomplémentaire (103). C'est donc une cause d'erreur à éliminer, lorsqu'on ne constate que des corps libres.

On sait aussi que la cellule L.E. disparaît avec les rémissions spontanées ou thérapeutiques (167).

2) Elle ne semble plus pathognomonique :

a) Le problème de la découverte dans 10 % des cas au cours de la polyarthrite rhumatoïde fait le propos de ce mémoire.

Elle a été signalée, mais beaucoup plus rarement, au cours d'autres affections:

- Collagénoses, notamment des dermato-myosites (WALTON,

ADAMS (59) et GARCIN (105)), de la sclérodermie.

- Hépatites , dites "lupoïdes" survenant chez des femmes jeunes, et évoluant vers la mort dans un tableau de cirrhose fébrile accompagnée de signes viscéraux. SARRAZIN (169) en a fait récemment la revue. Malgré la rareté de l'atteinte hépatique au cours du lupus, certaines observations troublantes ne permettent qu'une conclusion nuancée.

On l'a également signalée au cours d'autres affections :

- Anémies hémolytiques et purpuras thrombopéniques, mais on peut considérer qu'il s'agit de Lupus à manifestations hématologiques.

- Miliaires tuberculeuses. L'une des rares observations (122) est discutable et sur les photographies on reconnaît des cellules "B" parfaitement cerclées.

b) On l'a constatée au cours d'intolérance médicamenteuse :

- l'HYDRALAZINE . Plusieurs revues lui ont été consacrées: SIGUIER (186), HOLLEY (119), MANTER (135), PERRY (155). Son administration a pu entraîner l'apparition de manifestations cliniques, indiscernables du L.E.D. Certains malades revus à distance (118) présentaient toujours des manifestations viscérales. On peut donc penser qu'il n'y a eu là qu'extériorisation d'une maladie lupique, sous-jacente, d'autant que l'on a pu démontrer la formation d'anti-corps envers la drogue (208).

- La PHENYLBUTAZONE (37).
- Le SULFAMETHOXYPYRIDAZINE (163).
- La PENICILLINE (207) surtout,

ont été accusés également de provoquer l'apparition transitoire de cellules L.E. Mais les critères des auteurs ne sont pas toujours parfaitement décrits. Revoyant en partie les cas de WALSH (203) (1953), HELLER (25) (1956) retrouve au cours d'intolérance à la pénicilline :

- 1 fois des "Rosettes",
- 13 fois des cellules "B",
- 1 fois des cellules "L.E." typiques.

3) La découverte de la cellule L.E. ne saurait donc s'interpréter isolément.

4) Les mêmes remarques s'appliquent aux CELLULES "B" de moindre valeur diagnostique , qui sont fréquentes au cours des manifestations d'intolérances médicamenteuses, que l'on a pu voir au cours de septicémies ou de pneumonies (25), mais jamais chez des sujets sains. Nous verrons leur fréquence au cours de la P.C.E.

5) La nucléophagocytose simple "TART-CELL ou CELLULES A" semble de peu de valeur.

On l'obtient expérimentalement en utilisant des sérums anti-leucocytaires - ZIMMERMANN (210), MIESCHER (209) - mais on n'a jamais obtenu ainsi de cellules L.E.

On la rencontre chez des sujets normaux - HARGRAVES (13 - plus souvent encore lors des maladies infectieuses - HELLER (25). On a pu la voir in vivo.

6) Les "CORPS-LIBRES" ont toujours une valeur d'appel. Mais Van SOEREN (50) leur reconnaît une grande valeur s'ils sont homogènes et pense qu'ils sont seuls obtenus lorsque le sérum du malade ne contient pas assez de complément. Examinant 208 P.C.E. il retrouve 28 fois des corps libres homogènes et 10 fois des cellules L.E. STEVENS (193) considère que le quart des P.C.E. présentant des "corps libres" développeront ultérieurement des cellules L.E.

Conclusion

Nous venons de passer en revue nombre d'arguments qui justifient l'importance attachée au phénomène L.E. Sa recherche nous semble s'imposer devant toute polyarthrite et elle devrait devenir, dans ce cas particulier de la médecine interne, un examen de routine.

La méthode dite du "caillot dissocié" dans ses deux modes, direct et indirect, nous semble répondre pleinement aux exigences du clinicien.

A la recherche directe on ajoutera toujours une recherche indirecte, surtout si la première est douteuse.

Ce n'est qu'en cas de forte présomption clinique et de tests négatifs que l'on pourrait utiliser la moelle du sujet, car certains (FALLET - ZIFF) lui gardent une préférence. Mais il nous semble que la répétition des examens serait dans ces cas le facteur essentiel du succès.

MATERIEL

Nous avons repris les observations des malades du Service, chez lesquels ont été découvertes, au moins une fois, des cellules de Hargraves typiques ou du type B.

Nous n'avons eu à discuter, dans ce lot, que des malades ayant présenté des manifestations articulaires. Etant donné le recrutement du Service, cela ne saurait surprendre.

Appliquant les critères définis par "l'American Rheumatism Association" pour la "Rheumatoid Arthritis", nous avons pu sélectionner un certain nombre de polyarthrites chroniques évolutives (P.C.E.) ou Polyarthrites chroniques rhumatismales - de SEZE (179)-. Nous avons gardé l'ancienne dénomination, bien que nous connaissions ses défauts. Mais ce terme de Polyarthrite rhumatoïde -COSTE (3)-, et de Maladie rhumatoïde, prennent pour certains qui le réservent aux cas à sérologie positive, une assertion trop étroite.

Divers auteurs se sont efforcés de définir des critères diagnostiques applicables à la Maladie lupique (144 - 162 - 205).

Récemment, CHOURAKI dans sa thèse (82) a revu 18 dossiers de la Clinique Rhumatologique et proposé de nouveaux critères. Nous avons repris ces dossiers et n'en avons retenu qu'un (PAN...), encore que, comme nous le verrons, il semble bien s'agir d'une forme atypique de lupus.

Eliminant ainsi :

- 6 L.E.D. classiques avec vespertillo,
- 3 lupus discoïdes,
- 3 cas atypiques,
- 5 arthrites peu lytiques avec signes cutanés et viscéraux,

nous avons retenu 37 cas répondant au diagnostic de P.C.E. lors de la découverte de la cellule de Hargraves.

Il est difficile de se faire une idée de l'importance de ce groupe par rapport aux P.C.E. "tout venant" du Service.

En effet, elles ont été sélectionnées sur 6 ans, de 1957 à 1963. La recherche de la cellule L.E. n'était pas systématique dans ses débuts et on n'y soumettait que les cas les plus atypiques. Même encore elle n'est pas toujours obtenue chez les malades de consultation, et tous nos malades ont été hospitalisés au moins une fois.

Par rapport aux malades hospitalisés, nos 35 cas se répartissent ainsi :

Année		P.C.E.	
1963	2		
1962	2	90	) (180 malades pour
1961	5	90	) les 2 années)
1960	5	100	
1959	11	102	
1958	4	97	
1957	5		
1956	1		
	35		

En négligeant les extrêmes (1963 - 1956) on arrive donc à un pourcentage de 5 % environ (2 cas qui s'avérèrent des dermato-myosites sont exclus).

Dans l'étude qui va suivre, nous nous référerons au classement final de ces cas lorsqu'il éclaire une anomalie majeure. Nous comparerons, chemin faisant, nos données à celles de la littérature.

ETIOLOGIE

SEXE

Les 37 dossiers retenus se répartissent ainsi :

27 femmes

10 hommes.

AGE de DEBUT de la MALADIE

	Hommes	Femmes	Total
0 à 9	0	0	0
10 à 19	1	1	2
20 à 29	1	3	4
30 à 39	3	8	11
40 à 49	2	6	8
50 à 59	3	4	7
60 à 69	0	4	4
70 et +	0	1	1

On note donc une prédominance très nette pour l'âge mûr (31 ont plus de 30 ans lors du début).

Cette distribution est celle de la P.C.E. qui semble plus fréquente de 35 à 55 ans -de SEZE (179). Alors que le L.E.D. est rare après 39 ans: DUBOIS (6) 16 % sur 163 cas. Parmi les 14 cas de L.E.D. du Service, 4 ont débuté après 40 ans, contre 20/37 de nos malades.

Si l'on considère pour les femmes le rôle de la ménopause, on note une survenue :

Avant la ménopause : 14 fois,

lors (± 2 ans) de la ménopause : 8 fois dont 2 fois après ménopause chirurgicale,

après la ménopause : 5 fois.

Notons qu'il y eut 3 fois une nette exacerbation de la polyarthrite lors de la ménopause chez les malades du 1er groupe (DAM..., LU..., LAR...) et que les deux ménopauses chirurgicales survinrent à 38 (DAV..) et 46 ans (MAT...).

DATE de la DECOUVERTE de la CELLULE L.E. par RAPPORT au DEBUT

	Hommes	Femmes	Total
Dans la 1ère année	1	1	2
de 1 à 5 ans (compris)	4	12	16
de 6 à 10 ans	3	2	5
de 11 à 20 ans	2	3	5
après 20 ans	0	9	9

Avec, comme extrêmes :

- chez l'homme 4 mois - 20 ans

- chez la femme 1 ans - 28 ans , le dernier chiffre ayant toute sa valeur car chez GAS... on put "surprendre l'apparition de la cellule L.E."

Les deux pics de fréquence (1 à 5 ans) et (plus de 20 ans) suggéreraient la coexistence de deux "populations" différentes. Mais la recherche de la cellule L.E. est d'application trop récente pour que l'on ait pu surprendre son apparition chez la plupart des malades. Et nous ne pouvons considérer comme acquis ce point intéressant. Compte-tenu de cette réserve :

L'AGE des MALADES lors de la découverte de la cellule de Hargraves apparaît élevé :

	Hommes	Femmes	Total
20 à 29 ans	1	2	3
30 à 39	3	1	4
40 à 49	1	4	5
50 à 59	3	9	12
60 à 69	2	9	11
70 et plus	0	2	2

En moyenne 53,7 ans (27/34 après 50 ans) et 4 fois seulement avant la ménopause.

Or, du moins en ce qui concerne les polyarthrites évoluant depuis plus de 10 ans, lors de la découverte de la cellule L.E., rien n'avait attiré l'attention sur ces malades. On voit ainsi combien la courbe de fréquence selon l'âge diffère de celle du Lupus (1/14 après 50 ans parmi les L.E.D. du Service).

Ces résultats sont en accord avec ceux de FRIEDMAN (102) : sur 25 cas reconnus parmi 91 P.C.E., 18 étaient âgés de plus de 50 ans (72 %)

et 18 évoluaient depuis plus de 11 ans. Par tranche d'âge, l'auteur retrouve les mêmes pourcentages que parmi ses P.C.E. communes. Mêmes résultats d'ailleurs chez BATEMAN (63) : moyenne d'âge 40 ans; FALLET (100) : 60 ans; de SEZE et N. DEBEYRÉ (83) : 59 ans.

ETUDE CLINIQUE

En appliquant les critères de l'A.R.A. nos 37 cas se répartissent ainsi :

- 25 polyarthrites classiques justifiant les 5 premiers critères cliniques et le critère radiologique. 23 d'entre elles ont, pour 7ème critère, une sérologie positive, et 2, à sérologie négative, présentent des nodules.

- 8 polyarthrites définies, ne justifiant que les critères cliniques et radiologiques; chez l'une la sérologie n'est pas connue (LEQ...), les autres sont à sérologie négative.

- 2 polyarthrites probables :

MER... est une monoarthrite du genou, accompagnée en début d'évolution d'une arthrite de la cheville,

TAI... n'a eu que des polyarthralgies.

- 2 fois l'évolution se fit vers une autre connectivite : dermato-myosite (BAL... - BOU...).

Citons, par ailleurs, que 3 fois (DUM... - POM... - RUB...) apparurent des lésions de vascularite qui furent considérées comme très proches d'une périartérite noueuse, et que 1 fois (VLA...) le décès fut le fait d'une hémopathie d'apparition tardive.

MODE de DÉBUT

- Il fut 15 fois aigu (ou brutal),

  22 fois progressif,

- 22 fois polyarticulaire symétrique,

  13 fois polyarticulaire asymétrique,

  2 fois monoarticulaire (mais ne le resta pas),

Enfin, 17 fois la polyarthrite débuta au membre supérieur,

7 fois aux membres inférieurs,

13 fois le début frappa les articulations distales, tant au membre supérieur qu'inférieur.

CARACTERES de l'ATTEINTE ARTICULAIRE

Pour la chiffrer, nous nous sommes servis de la classification de STEINBROCKER (192). Nous avons surtout étudié l'atteinte du poignet et de la main, car les observations retenues contenaient toutes un cliché des mains qui permettait une évaluation plus précise que le bilan clinique souvent fortement influencé par la thérapeutique. Nous avons pratiqué ce bilan

lors de la découverte de la cellule L.E., nous réservant de revenir sur le pronostic.

a) 15 cas évoluaient depuis 10 ans ou plus lors de la découverte de la cellule L.E.

- 6 présentaient des atteintes marquées du poignet et de la main, très lytiques (stade 3 et 4) (GAS.. - LAR.. - LES.. - MAT.. - LEQ.. - RA..)

- 6 une atteinte lytique très marquée du poignet (stade 4) avec fusion des os du carpe et diminution de hauteur du poignet, contrastant curieusement avec des lésions métacarpo-phalangiennes, et interphalangiennes proximales faites essentiellement de subluxation sans lyse radiologique des surfaces articulaires (DAM.. - ANT.. - GEN.. - LU.. - CLE.. - PIC..)

- 1 une atteinte modérée (stade 3) (DAU...)

- 2 atteintes frustes (stade 2 ou 1) chez des malades longtemps polyarthritiques (JAV.. - TAI..).

Coudes et épaules, genoux et pieds, ont été toujours frappés. Lorsqu'on a des documents, l'atteinte métatarso-phalangienne est aussi ou plus lytique que celle des métacarpo-phalangiennes.

La HANCHE fut touchée 7 fois dont 3 fois de manière bilatérale et cette atteinte est cause de grave invalidité.

b) 16 cas évoluaient depuis moins de 10 ans :

- 8 étaient à un stade purement synovial (stade 1) (RIC.. - PAN.. - JAUN.. - POR.. - MOR.. - SEU.. - AR.. - MER..)

- 5 montraient de discrètes lyses : DUR.. - GRI.. - JAN.. - GER.. - HUG..

- 3 étaient très lytiques : KEL.. - SEE.. - SPR.. - et l'atteinte des pieds était plus grande que celle des mains.

Pas d'atteinte de la hanche.

Parmi les cas frontière :

Les 3 "vascularites" étaient des polyarthrites synoviales, de même que l'hémopathie (VLA..) et une des dermato-myosites (BOU..). La dernière malade (BAL..) était une forme très lytique. (POM.. a eu une coxite.

Au total, nous eumes 8 fois des COXITES. Ce chiffre, 23 %, nous paraît élevé en regard de la fréquence admise dans la P.C.E. (12 %) (177). Les sacro-iliaques ne furent jamais touchées. Le rachis cervical une fois (DAM..)

MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES PEU EVOCATRICES

1) Nodules

Ils furent constatés 7 fois (18 %).

Une biopsie fut typique (DAM..):

Mme le Dr. BASSET -avril 1959- : Nodosité typique de P.C.E. à centre de nécrose fibrinoïde avec quelques débris de polys altérés en bordure de cette nécrose, puis couronne histiocytaire dense, tantôt palissadique, tantôt multistratifiée.

Leur fréquence n'apparaît guère plus élevée que dans la P.C.E. : 11,6 % (181), 10 à 20 % (179). FALLET (100) avait retrouvé 35 % et FRIEDMAN (102) 44 %. SIGLER (182) 50 %.

2) Adénopathies

Elles furent constatées 9 fois et ne furent jamais importantes :

- 3 fois (DUR.. - JAU.. - POM..) le malade présentait également des nodules;

- 2 biopsies (DAU.. - MOR..) ne furent pas caractéristiques.

Enfin, chez VLA.. elles étaient le témoin d'une hémopathie.

Leur fréquence : 21 % , est celle de la P.C.E. (123). FALLET (12 %) et FRIEDMAN (30 %) ont retrouvé des chiffres voisins.

MANIFESTATIONS PLUS PARTICULIERES

Rate

Une splénomégalie modérée est retrouvée 7 fois :

DUR.. - JAU.. - JAUN.. (sont proches du L.E.D.)

POM.. - DUM.. (proches d'une autre collagénose)

chez KEL.. (d'origine Nord-Africaine) et VLA.. (hémopathie), sa signification est discutable.

Sa fréquence ici (5/35): 14 % (plutôt que 7/37 : 18 %) apparut supérieure à celle retrouvée dans la P.C.E. : 7 % (181). Elle est proche de celle retrouvée dans les P.C.E. à cellules L.E. par KIEVITS et GOSSLING

(109) : 12/109 ou 11%, alors que FALLET (100) : 1/17 et DEBEYRE (83) ne la retrouvent pas.

Foie

Nous eûmes 3 hépatites.

- Chez JAU.. les renseignements manquent,
- chez JAN.et SEU.. , on pensa à une hépatite virale, post-transfusionnelle.
- chez VLA.., l'hépatomégalie accompagnait l'hémopathie,

Pulmonaires

- RIC.. une pneumopathie "lupique".

Citons, chez RUB.. et POM.. une image miliaire silicotique. Nous y reviendrons.

- RA.. présentait une fibrose marquée (et sa sérologie était négative).

Sérites

2 pleurésies de nature imprécise (CLE.. - JAU..). Mais chez HUG.. il s'agit en fait d'une manifestation d'insuffisance cardiaque.

Cardio-vasculaires

Un infarctus du myocarde, d'ailleurs latent (GAS..). Une insuffisance cardiaque (HUG..).

6 hypertensions modérées chez des malades âgés de plus de 60 ans.

Enfin, DAM.. présenta 5 phlébites droites, apparues longtemps après le début de la P.C.E. et sans raison locale.

Manifestations rénales

Elles ont une importance considérable pour le diagnostic.

Pour SIGUIER, 1962 (183) et SOFFER, 1961 (191), la protéinurie est la marque constante de la néphropathie lupique. L'hématurie microscopique très fréquente (80 à 90 des cas).

POLLAK, 1960 (159) a pratiqué des biopsies rénales chez 41 P.C.E. graves. Chez 13 qui présentaient une protéinurie il retrouva 2 néphropathies lupiques et 4 amyloses. 8 n'avaient qu'une néphrosclérose artériolaire peu marquée.

BERMAN et DUBCIS (67) ont suivi 6 P.C.E. à cellules L.E. ne présentant aucune anomalie extra articulaire. 5 eurent des biopsies "compatibles avec le diagnostic de néphropathie lupique.

Parmi nos malades, seuls certains ont été suffisamment étudiés, mais chez tous, l'albuminurie fut recherchée "au lit du malade". On n'eût qu'un résultat positif (CLE..), et jamais d'amylose.

Parmi les 5 cas du tableau (I) (proches du L.E.D.) nous notons 2 fois une atteinte rénale discrète : JAU.. (hématurie microscopique 6.400) et 1 néphropathie lupique très probable : DUR..

Ce malade ne présentait pas de protéinurie, mais on notait une calciurie à 70 mg en moyenne, une hématurie microscopique (18.500), un Van Slyke à 41 ml.

La biopsie rénale (Mme le Dr. BASSET) devait confirmer, le 7.1.63, l'atteinte rénale :

Le cylindre de parenchyme prélevé contient une dizaine de glomérules. La plupart montrent de petites altérations : soit un épaississement localisé ou diffus des membranes basales du floculus, soit la présence d'une petite lame d'exsudat dans la lumière de la capsule de Bowman, soit un aspect de sclérose glomérulaire subtotale, conservant à l'un de ses pôles une zone de floculus involué en nécrose fibrinoïde partielle. Cette image glomérulaire est entourée par une zone peu étendue d'infiltrats intersticiels hymphoplasmocytaires. Pas de lésion nette des tubes contournés. La paroi de certains vaisseaux est épaissie par une petite lame sous endothéliale fortement P.A.S. positive. Le même aspect se retrouve en certains points de la capsule de Bowman. L'aspect observé est celui d'une discrète glomérulonéphrite avec épaississement des membranes basales glomérulaires.

Cet aspect n'est pas incompatible avec l'hypothèse d'une néphropathie lupique.

Parmi les autres malades :

- 5 des 6 hypertendus se signalent par de discrètes modifications des épreuves rénales (débit des hématies/minute, Van Slyke, une protéinurie à 0,80 g/24 h.) et le dernier n'a pas été exploré.

- En dehors d'eux, on note de discrètes perturbations du débit des hématies/minute chez 3 malades âgés (LU.. - JAN.. - SEU..) et 2 chiffres d'urée supérieurs à 0,40 (GRI.. - AR..).

NOM	AGE	T.A.	Urée	Van-Slyke ml/mn	Calciurie mg/24 h.	Protéinurie	Hématies minute
DUR..	50	12-8	0,30	41	70	0	18.500
RIC..	69	14-8	0,20	100		0	3.700
JAV..	39	13-8	0,20	55		0	6.400
PAN..	54	11-8	0,40	80		0	350
JAU..	63	13-7	0,25	80		0	
DAM..	63	12-6	0,25		108	0	
MAT..	68	15-8	0,30			0	6.300
ANT..	56	12-7	0,60	72	90	0	2.900
GEN..	70	20-10	0,55	22	50	0,55	15.300
LAR..	62	20-12	0,25	61	180	0	10.000
LU..	54	15-8	0,25		125	0	3.800
GRI..	56	12-6	0,50			0	
JAN..	51	13-8	0,20			0	2.800
SEE..	78	18-8	0,50			0	5.500
CLE..	52	18-11	0,50			0,80	
SEU..	66	13-7	0,25		210	0	5.300

Les épreuves fonctionnelles rénales
(malades présentant des anomalies)

POM..	35	12-8	0,30	55		0	100.000
RUB..	34	12-7	0,50	47		0	1.000
DUM..	22	12-8	0,20	48		0	1.900 à 50.000

(Malades présentant des manifestations d'une vascularite proche de la Périartérite Noueuse)

- Enfin, parmi les 3 P.C.E. avec vascularite, les anomalies rénales sont la règle.

Que conclure?

GOSLINGS donne 13 % d'anomalies du sédiment urinaire et FALLET 17 %. Notre chiffre 15/37 ou 40 % paraît sans doute trop élevé (parmi 14 L.E.D. à manifestations articulaires du Service nous en relèverions 50 %). Il faut sans doute y voir le reflet de l'âge et du recrutement.

En retranchant les cas frontières, proches d'une collagénose majeure, resteraient 10 cas (27 %). Ce chiffre ne nous paraît pas exagéré car il concerne des malades âgés, tous ont plus de 55 ans.

SORENSEN (211) a retrouvé une diminution significative de la clearance de la créatinine chez la moitié des P.C.E. âgées de plus de 60 ans, et chez 36 % des P.C.E. arrivées au stade III et 67 % de celles du stade IV.

Le rein de la P.C.E. est connu depuis KLINGE (1933) : artériosclérose et infiltrats lymphocytaires périvasculaires. C'est ce que les études biopsiques récentes ont retrouvé (159). Mais la glomérulonéphrite membraneuse n'a pas été retrouvée dans la P.C.E. (ou du moins ces cas ont été considérés comme des L.E.D.) (67) (159).

L'atteinte rénale peut-elle être la cause de l'hypertension? Cela ne serait pas impossible et SHORT, BAUER ont retrouvé 15 % d'hypertension chez leurs malades, la plupart du temps chez des sujets âgés. Quoiqu'il en soit, l'étude des fonctions rénales semble être une ligne de recherche de grand intérêt chez ces malades.

Manifestations cutanées

Nous retrouvons 5 alopécies (1 discrète : LES..).

- 3 syndromes de Raynaud (un chez une dermatomyosite),
- 1 fois des troubles vaso-moteurs assez proches (GAS..),
- 2 purpura non thrombopéniques,
- 1 hématodermie (VLA..)
- 1 syndrome de Gougerot-Sjögren (1 dermatomyosite).

4 fois des ulcérations cutanées (JAU..-MAT..- RUB..- et POM..). On pensa une fois à une périartérite noueuse sans la prouver entièrement (POM..). Ces ulcérations témoin de vascularites ont été notées dans le L.E.D. : DUBOIS (93). Nous y reviendrons.

Au total, des signes cutanés 17/37, ce qui semble beaucoup. En refusant les malades des cas frontières (I et IV) resteraient 5/24 : 20 %, proportion plus conforme aux résultats des auteurs.

Manifestation d'intolérance médicamenteuse.

Elles furent toujours cutanées et muqueuses et nous n'avons pas noté de troubles rénaux.

12 cas en présentèrent :

- 7 à l'or (2 stomatites, 1 prurit, jamais d'érythrodermie), 3 lors de la 1ère cure (PAN.., LU..- AR..), les autres souvent tardives; 2 fois on put reprendre sans incident le trautement aurique (LU..- DAV..).

- 3 à l'A.C.T.H. (DAV.. - ANT.. - POM..)

- 2 à la Pénicilline (DAV.. - MAT..)

- 1 au Soneryl (SEU..)

- 1 aux sels de cuivre (DAV..)

- 1 à la Butazolidine chez une malade qui avait reçu 7 cures d'or (GAS..).

On voit que DAV.. présenta de nombreuses intolérances (or, pénicilline, ACTH).

Les manifestations neurologiques

Elles se réduisent à une aphasie transitoire chez une hypertendue. Citons 2 tentatives de suicide, sans lendemain. Aucune lésion du F.O. n'est connue. 2 zonas survinrent. 2 neuropathies périphériques chez des cas frontières (POM.. - RUB..).

L'état général enfin, est d'appréciation difficile :

- 9 malades étaient modérément fébriles lors de leur hospitalisation,

- 14 malades ont présenté un amaigrissement supérieur à 5 kgs.

Nous avons relevé 7 décès :

- 2 malades décédèrent alors qu'elles n'étaient plus suivies par le Service, LAR.. à 62 ans et LEQ.. à 67 ans. Elles étaient modérément hypertendues.

- 1 malade d'hémopathie (VLA..)

- 1 d'hémorragie digestive liée à la corticothérapie (RUB..)

- 3 de leur affection (POM..- BAL..- BCU..) alors proche parente d'une collagénose majeure.

Actuellement, on peut diviser nos malades en 3 groupes :

- 4 ont un état général touché alors que le problème articulaire est au 2ème plan,

- 14 ont un état général moyen,

- 12 sont âgés, en assez bon état général, mais très handicapés : Stade III. Une malade, presque aveugle, est confinée au lit.

Surtout, chez la plupart, LA MALADIE SEMBLE ENCORE EVOLUTIVE et on ne peut considérer là qu'il s'agit de polyarthrites éteintes.

Parmi les malades dont l'affection évoluait depuis plus de 10 ans, lors de la découverte de la cellule L.E., soit 14 :

- 3 sont décédés,

- 7 sont toujours suivis :

5 ont été revus après plus de 20 ans d'évolution à l'occasion d'une poussée (DAM..- ANT..- GEN..- LU..-,et GAS.. est subfébrile)

4 sont suivis trop épisodiquement pour conclure mais 2 étaient évolutifs en 1961 (RA..- PIC...)

Les antécédents de nos malades sont mal connus.

On citera cependant :

Infectieux

- 4 fois une scarlatine dans l'enfance (PAN.. - RIC.. - GER.. - RA..)
- 2 fois des angines à répétition (FOR.. - VLA..)

Le début se fit 2 fois après un avortement provoqué (BAL.. - GAS..)

Une fois après un accident dentaire (RA..)

Allergique

3 fois des manifestations d'allergie (GER.. - TAI.. - MOR..) à type d'éruption prurigineuse.

Enfin, chez RA.. et DUM.. on a la notion d'antécédents familiaux.

Plusieurs de nos malades présentant des P.C.E. anciennes reçurent des sels d'or. L'effet de la première cure fut le plus souvent bénéfique. Mais l'effet sur la vitesse de sédimentation n'a pas été précisé.

ETUDE BIOLOGIQUE

1) LA VITESSE de SEDIMENTATION

Nous donnerons le chiffre le plus élevé.

Nous les avons classées en :

Normale	(0 - 10)	1
+	(11 à 30)	10
++	(31 à 60)	13
+++	(61 à 90)	5
++++	(> de 90)	8

3 malades du groupe (+) reçoivent une corticothérapie bien suivie depuis plusieurs années.

2) LA NUMERATION GLOBULAIRE est connue chez 36 malades.

Globules rouges

En prenant comme chiffre limite : 4.000.000 G.R. chez la femme et 4.200.000 chez l'homme, nous trouvons (exception faite de VLA.., érythroleucose non anémique en 1956, 3 ans après le début), 6 fois une ANEMIE normocytique, normo ou très légèrement hypochrome. Le chiffre des G.R. est toujours supérieur à 3,4 M et chez KEL.., de 4,1 M. Cette anémie est rencontrée chez nos autres malades lors d'une poussée (DUR.. - RIC.. - JAUN.. - GAST.. - MOR..). Ce pourcentage : 17 %, ne saurait surprendre. On rencontre une anémie modérée d'évolution parallèle à l'affection dans 25 % des cas de P.C.E. environ : 28 % sur 92 cas du Service - Mémoire de

RAGEOT (E.), 22,5 % SHORT - BAUER (181). D'ailleurs GOSLINGS notait, en revoyant 5 ans après ses P.C.E. à cellules L.E., que l'anémie n'était pas significative.

Globules blancs

Nous vons considéré comme limite de la normale 7.000 ± 2.000 (5.000 à 9.000 G.B.).

Nous trouvons :

- 15 fois un chiffre "normal",
- 11 fois une hyperleucocytose modérée inférieure à 15.000,
- 10 fois une leucopénie (28 %).

3 fois (JAV.. - GAS.. - RIC..-) on la voit s'installer lors de la découverte de la cellule L.E.

2 fois on voit s'installer une leucopénie relative (PAN.. : 11.000 avril 59, 5.400 novembre 59 et SEEK.. : 12.000 en juin 59, 7.100 en septembre 59) lors de l'apparition de la cellule L.E.

1 malade (MAT..) était leucopénique depuis 10 ans (mais on n'a retrouvé chez elle que de rares cellules B peu nettes).

1 hémopathie (VLA..), mais chiffre normal en 1956.

Enfin, notons que 3 fois la leucocytose normale était comprise entre 5.000 et 6.000 G.B.

L'hyperleucocytose se rencontre dans 25 % des P.C.E. (181). 30 % ici.

Par contre, la leucopénie y est rare en principe : 1,7 % (181).

Le chiffre que nous retrouvons : 27 % , est très anormal.

Ces constatations rejoignent celles de FALLET : 45 % des cas 5.500, ici : 36 % < 5.600; DEBEYRE 8 % de leucopénie 4.000; chez nous 16 %.

Le pourcentage des polynucléaires nous a paru :

normal (60 à 70 %) : 18 fois

augmenté 13 fois

diminué 4 fois.

Parmi ces 4 cas, il est subnormal 3 fois (50 %) et n'est compris entre 30 et 40 % que chez MAT..

Peut-on parler du syndrome de FELTY ?

Seule MAT... permet la discussion :

La polyarthrite avait débuté à 46 ans en 1940; en 1950, lors d'un épisode fébrile prolongé on découvre une leucopénie à 2000 G.B. et la malade subit une radiothérapie splénique. La P.C.E. évolue toujours, sérologie positive (Waaler Rose 1/256). On a vu qu'elle présentait des signes cutanés , manifestation de vascularite. Elle ne présente pas d'adénopathies.

Pourtant, les numérations-formule sanguines sont bien curieuses:

9.12.60	4,8 M G.R.	3.200 G.B.	43 P.N.	2 éosinos
19. 6.61	4,5 M G.R.	2.300 G.B.		
22.1. 62	4,8 M. G.R.	4.400 G.B.	37 P.B.	3 éosinos
13.10.62	3,7 M G.R.	3.000 G.B.	39 P.N.	8 éosinos

On peut donc envisager ce diagnostic. L'avenir tranchera peut-être. Rappelons que DENKO, rapportant 18 P.C.E. présentant un syndrome de Felty, a retrouvé 3 fois des cellules L.E. et put prouver 8 fois le L.E.D. à l'histologie splénique.

Les plaquettes sont :

normales chez DUR..

à peine abaissées chez SEU... (228.000) et MAT... (202.000).

On les voit s'effondrer lorsqu'apparaît la poussée lupique chez RIC... (19 mars 63 : 290.000; 23 avril, moins de 10.000 !)

Cette hypoplaquettose est connue lors du L.E.D. , mais non dans la P.C.E.

3) LES PERTURBATIONS PROTIDIQUES

Elles peuvent être appréciées globalement par des tests de floculation ou, de manière plus précise, par les techniques de fractionnement des protéines.

On sait qu'en l'absence de syndrome néphrotique, on retrouve constamment dans les L.E.D. (FALLET - 92, DEBRAY - 84, SELIGMAN - 174):

- une hypoalbuminémie,
- une hyper α_2 globulinémie,
- une hyper γ globulinémie très nette,

tandis que l'immunoélectrophorèse précise :

- l'augmentation des 3 globulines immunes β_2 A - γ et à un moindre degré β_2 M, et
- la diminution d'une globuline, la β_1 A : SELIGMAN (172).

Elle porte certaines parties du complément et suit ses variations, elle diminue avec lui lors des poussées : MORSE (147) - TOWNES (201). Mais elle est normale lors des rémissions , de même que le taux de complément.

Ces anomalies ne sont donc nettes qu'en poussée. En outre, une légère diminution de la β_1 A s'observe dans toute hyper γ globulinémie : SELIGMAN (174), DEBRAY (84).

Enfin surtout, l'électrophorèse des sérums polyarthritiques montre également : la diminution de l'albuminurie, l'augmentation des α_2 et γ globulines (encore celle-ci n'atteint-elle pas les taux observée dans le Lupus) : ALLEN - JACQUELINE.

1) Parmi les Tests de floculation, seule la réaction de Hanger à la céphaline cholestérol a été pratiquée plusieurs fois. Elle reflète avant tout les perturbations des γ globulines.

3 fois (MOR... - SEUR.. - DAMI..) elle est très positive +++ et à plusieurs reprises : DAMI.. et SEUR... (qui présentait, il est vrai, une hépatite jugée post-transfusionnelle).

2) L'électrophorèse a été pratiquée chez 19 malades :

17 fois nous connaissons la protidémie totale.

Elle a été 11 fois normale (référence 75 g/l. $\pm$ 5), 5 fois elle est abaissée mais peu : 4 fois comprise entre 66 et 69 g/lit., 1 seule fois 61 g/lit. mais le rapport des diverses fractions protidiques est normal.

Ces résultats sont en accord avec ceux de LENOCH (131) : 1 seule fois sur 26 la protidémie fut inférieure à 65 g/lit.

Récemment, LEFEBVRE a revu 100 polyarthrites du Service et dégagé des moyennes (130).

Pour apprécier les résultats, nous avons noté : N les chiffres compris entre M ± un écart-type donné en référence et noté +, ++, et -, - -, en ajoutant ou retranchant un écart-type.

	Albumine	α_1	α_2	β	γ
+++					5
++		3	4		2
+		3	8	4	7
N	10	13	7	15	4
-	5				
- -	4				1

Seuls peu de sérums sont donc franchement pathologiques 7/19 : 36 % . Les 4 hypoalbuminémies vont de pair avec une hyper globulinémie (MOR... - SEUR... - RUB... - DAMI...), mais 3 fois l'hyper gamma globulinémie est le trait principal, l'albumine n'étant que peu abaissée (DUR.. - SEEK.. - HUG..)

Elle est comprise 6 fois entre 3 et 4 écart-types (et 1 fois entre 2 et 3).

Mais ces chiffres ne sont pas exceptionnels :

LEFEBVRE, sur 39 P.C.E. à V.S. $>$ 80 note :

$M + 2\sigma < 7 < M + 3\sigma$ et $16 > M + 3\sigma$

et sur 39 P.C.E. à $20 < V.S. < 80$:

$M + 2\sigma < 4 < M + 3\sigma$ et $9 > M + 3\sigma$

Les électrophorèses n'ont été répétées que chez 2 malades : SEEK.. et DAMI..

Chez cette dernière, l'électrophorèse peu perturbée en février 58 (γ normales), le sera nettement ($3\sigma < \gamma < 4\sigma$) en septembre alors que la malade est en poussée, présentant de nombreuses cellules "B" et s'améliorera à partir d'octobre 58 ($2\sigma < \gamma < 3\sigma$, en décembre 58).

Enfin, une des malades décédées, LARG.., présentait une baisse importante des γ globulines restée inexpliquée (taux 8 %).

3) Une <u>immunoélectrophorèse</u> a été pratiquée 4 fois (DUR.. - RICH.. - SEEK.. - MOR...). Elle a confirmé les données de l'électrophorèse. L'augmentation de la β_2 A suit celle des γ , la β_2 M n'est qu'une fois augmentée. Chez RICH... seulement on a découvert une légère diminution de la β_1 A alors que les γ globulines étaient normales, mais cette malade était en pleine poussée évolutive proche d'une poussée lupique aiguë.

4) Allant de pair avec les perturbations protidiques, on a signalé de nombreux cas de "Faux B.W. positifs" dans le lupus : 1/3 des cas , DUBOIS (89), 1/4 pour PHYTHYON (157). Ils peuvent précéder de longue date les manifestations cliniques de la Maladie lupique : MOORE (367), HASERICK (115).

Dans le cadre des polyarthrites à inclusion, GOSLINGS en retrouve 10 sur 47 cas, mais FALLET 1 sur 17 et N. DEBEYRE aucune sur 23. On a pu d'ailleurs en rencontrer au cours de la P.C.E. et DELBARRE et ARNAUDET en ont retrouvé 1,6 % (sur 300 cas), mais dans 3 le Test de Nelson n'est pas connu.

35 fois le B.W. fut pratiqué. Il fut 34 fois négatif. Nous eûmes une fois une gonoréaction positive (sans antécédents connus).

Une fois le B.W. se positiva : chez SEE... (78 ans).

W. Rose		B.W. simple	B.W. chol.	Kahn	VDRL	Kline	R.B
-	17.6.59	-	-	-	-		
1/128	23.6.61	-	+			+	++
1/64	23.10.61	-	+			+	+

En même temps le W.R. s'est positivé et on retrouve à ces trois dates, des cellules B.

Cependant, 3 tests de Nelson pratiqués de juillet à octobre 61 seront supérieurs à 90 %. Bien que l'on ait décrit de faux tests de Nelson positifs dans le Lupus (132), nous hésitons à conclure et préférerions voir là une réactivation sérologique d'une spécificité ancienne.

4) LA SEROLOGIE RHUMATOÏDE

Elle est connue chez 36 de nos malades.

Chez 29 on pratiqua 2 réactions (du type Waaler-Rose et du Latex ou F_2), et chez tous les résultats des 2 tests concordèrent parfaitement.

4 fois on pratiqua une réaction du type Waaler-Rose,

3 fois un test au latex.

Résultats :

	positifs	négatifs
2 réactions	19	7
Waaler Rose	1	2
Latex	3	1
	23	10

En outre, on eut 3 fois des variations considérables dans le résultat des 2 tests.

Analyse des cas

Nous avons apprécié aussi les résultats de ces réactions :

Négatif (Waaler-Rose 1/16 et moins
(Latex 1/40 et moins

Positifs + Waaler-Rose : 1/32 - 1/64. Latex : 1/80 - 1/160

++ W.R. 1/128 - 1/256. Latex : 1/160 - 1/1200

+++ W.R. 1/512 et plus. Latex: 1/2500 et plus

Nous obtenons :

2 réactions	+	5
	++	11
	+++	3
W.R.	+	1
Latex	++	2
	+++	1

avec, comme taux maxima chez 2 malades,

DURA.. W.R. : 1/512, Latex : 1/160.000 (pourtant il s'agit plutôt d'un L.E.D. atypique avec test de Haserick positif),

DUMU.. W.R. : 1/1024, Latex : 1/50.000 (mais il s'agit d'une P.C.E. très proche d'une P.A.N.),

chez GRIV.. (qui entre tout à fait dans le cadre des P.C.E. à cellules à inclusions): W.R. : 1/512 , Latex : 1/80.000

Aussi intéressante est l'étude des cas à sérologie négative.

Comme nous le verrons, 2 malades aux limites de cette étude :

MER.. une monoarthrite, AR.. très discutable,

surtout 3 malades que nous classerions volontiers comme des L.E.D. subaigus (JAV.. - PAN.. - RIC..) et 2 polyarthrites, l'une synoviale, l'autre lytique (DAV.. - KEL..).

Enfin, nous avons considéré la possibilité de variation des tests en cours d'évolution. On sait en effet qu'ils peuvent se négativer en dehors des poussées dans le L.E.D., ce qui n'est pas le cas dans la Polyarthrite Rhumatoïde, du moins dans les formes très lytiques (KELLGREN), ou après plusieurs mois d'évolution (ELLIS ; HEDBERG).

Parmi les 13 malades suivis plus d'un an, nous n'avons relevé de variation notable que 3 fois :

JAN.. : Latex 1/640, W.R. 1/256 le 10.11.60 alors qu'elle est en poussée, 2 ans et demi après le début de l'affection. V.S. à 64. Même résultat le 10 janvier. Sérologie négative le 30.1. et le 27.2. alors que la malade reçoit 12 mg de Triamcinolone et que la V.S. est passée à 37. Mais le 21.3. le Latex est au 1/640, W.R. négatif, V.S. à 55. En novembre et décembre 61 : W.R. 1/128, Latex 1/2560, V.S. à 56.

SEE.. : sans raison apparente la sérologie négative en 59 (4 ans d'évolution), est positive ++ en juin 60 (V.S. à 36), se négative début octobre mais redevient positive + fin octobre 61 . Le traitement n'a pas varié.

Mais impression inverse chez DAM... : sérologie négative en 1957 (28 ans d'évolution). En mai 58, Latex 1/80, W.R. négatif, V.S. à 53. En octobre 59, à la fin d'une poussée, W.R. 1/128, Latex 1/320, V.S. à 44. Mais sérologie négative en mars 62 et 63 (W.R. 1/16, Latex négatif). Même traitement durant ces 4 ans.

Conclusion

Le pourcentage des cas à sérologie positive est de 28/36 ou 77 %, 82 % même si on exclut les 2 cas douteux. Il serait plus élevé en excluant les 5 L.E.D. possibles, puisque 3 sont à sérologie négative.

Ces résultats sont en accord avec ceux de FALLET (100) : 87 %, Latex + , et de 2 auteurs qui trouvent avec les réactions du type W.R. plus de séropositivité parmi les P.C.E. à cellule L.E. que parmi les autres P.C.E. : 94 et 71 % selon la technique BLACK (68) (contre 71 % et 51 %) 75 % GOSLING (108) (contre 66 %). N. DEBEYRE n'a que 10 résultats positifs sur 23 mais il y a 8 lupus dans ces cas.

5) LE PROBLEME des ANTICORPS

Les L.E.D. présentent une extraordinaire propension à fabriquer des anticorps. Le facteur L.E. n'est qu'un aspect de ce problème.

1) Hétéro-anticorps

Dans le L.E.D., les antistreptolysines seraient le plus souvent normales (MUSCHEL - 152). Nous avons 3 résultats, deux sont un peu élevés : JAN.. 320 u. - POR.. 160 u.

2) Auto-anticorps

Les uns s'adressent aux cellules sanguines, les autres aux divers constituants nucléaires, les derniers aux facteurs de la coagulation.

Anticorps anti-érythrocytaires, anti-leucocytaires et anti-thrombocytaires ont été reconnus au cours du Lupus. Ils sont responsables d'anémie hémolytique, de leucopénie, de purpura.

Ils ont été recherchés par plusieurs techniques chez 3 de nos malades (SEE.. - JAN.. - MAT..). Les divers tests pratiqués au Laboratoire d'Immuno-hématologie de Monsieur le Pr. Ag. DAUSSET furent NEGATIFS.

3) Les anticorps envers les constituants nucléaires sont, pour nous, de plus grand intérêt (174).

On a pu déceler par diverses techniques, de nombreux facteurs antinucléaires, les uns actifs sur un noyau entier, les autres sur certains cons-

tituants nucléaires. Le facteur L.E. en fait partie, mais jusqu'ici on n'a pu l'identifier avec aucun autre facteur décelable par une autre réaction et il reste défini par sa propriété d'induire le phénomène L.E.

Sclématiquement, on a retrouvé des anticorps réagissant avec :

- le D.N.A. (acide desoxyribonucléique, quelle que soit son origine animale ou bactérienne),
- l'Histone,
- les Nucléoprotéines isolées,
- les Protéines extraites des noyaux par les tampons phosphates,
- les Noyaux entiers.

Leur nature est discutée, l'anti D.N.A. a été isolé;c'est une γ globuline.

Chacun d'eux peut être démontré par des méthodes de portée plus générale :

- Les réactions antigène-anticorps
- La floculation de particules recouvertes de l'antigène
- Technique de l'antiglobuline démontrant la fixation de globuline sur les noyaux,de même que
- Immunofluorescence.

Leur valeur indicatrice est très variable.

L'Anti-D.N.A. semble très spécifique mais peu sensible. SELIGMAN (175) ne l'a retrouvé que 32 fois sur 76 sérums lupiques, et n'a qu'une réaction douteuse sur 370 sérums. Il s'agissait d'une P.C.E. à cellule L.E.

Les anticorps anti-nucléoprotéines ont été démontrés par les réactions de fixation du complément et par l'agglutination de particules de Latex enduites de nucléoprotéines. DUBOIS (92) a utilisé un matériel provenant de thymus de veau.

Le test lui paraît très spécifique et peu sensible : il ne l'a trouvé positif que 24 fois chez 79 lupiques présentant des cellules L.E. , et 2 fois chez 30 P.C.E. à cellules L.E.

Ce n'est pas l'avis de FESSEL qui, par un mode semblable, en retrouve chez 23 % des P.C.E., ni de FRIOU (104) qui constate cependant des taux plus élevés dans les L.E.D., et SELIGMAN considère que la sensibilité de ce test est intermédiaire entre celle de l'anti-D.N.A. et des A.N.F.

L'anti-histone semble avoir la même spécificité.

Les Facteurs anti-noyaux entiers (A.N.F.) (facteurs antinucléaires) sont décelés par la méthode de consommation de l'anti-globuline : MIESCHER (145) ou plus simplement par immunofluorescence. L'antigène nucléaire réceptif se trouve dans les noyaux de tous les tissus humains ou animaux. On s'adresse le plus souvent aux leucocytes humains (ALEXANDER - 60) ou de souris (THIVOLET - 200). Avec l'immunofluorescence, on

utilise la technique des "2 couches" de CONNS. Le sérum du malade est laissé au contact de l'étalement 30 à 40 minutes. On lave, on expose la préparation au contact d'un sérum antiglobuline humaine conjugué à de l'isothiocynate de fluoresceine. En lumière U.V., les noyaux cellulaires prennent une vive fluorescence. On quantifie la réaction par dilution du sérum du malade.

Les résultats des différents auteurs sont difficilement comparables car les qualités du sérum et du matériel nucléaire varient beaucoup. Ainsi un antisérum humain total sera moins sélectif qu'un sérum anti-gamma-globuline. Le test est plus sélectif si on opère à 37° : SELIGMAN (175).

THIVOLET (200) en a fait récemment la critique. Très sensible ce test est positif dans 93 % des L.E.D. et l'est PRESQUE TOUJOURS lorsqu'on retrouve des cellules L.E. (56) (200).

Mais ce test est positif dans 15 à 30 % des P.C.E., dans les autres "connectivites" et chez 4 % des sujets sains, surtout dans les familles de lupiques. Il semble cependant qu'en quantifiant la réaction, le test devienne plus spécifique et que, en exigeant des taux de 1/64 ou de 1/100, on ne sélectionne plus que les "connectivites", mais en englobant plusieurs P.C.E.

Résultats

La recherche de divers anticorps a été pratiquée chez 5 de nos malades par le Laboratoire d'Immunochimie du Professeur agrégé SELIGMAN.

NOMS	D.N.A.		Nucléo-Proteines		A.N.F.	A.N.F. Résultats personnels
	Fix. compl.	Bentonite	Fix compl.	Latex		
DUR..	-	-		-		+++ 1/1
JAV..	-	-	-	+	1/500	
RIC.. 11.3.63	-	-	-	-	1/100	
RIC.. 25.3.63	±	-	+	++	1/500	
SEE.. 1959-61	-	-	-			
MAT..	-	-	-		1/100	
MOR..	-	-		-	1/1	0
DAM..	-	-		-		1/1
ANT..						1/100
P. (L.E.D.)						1/10
F. (L.E.D.)						1/100

Nous-mêmes, sous la direction de Monsieur le Docteur PELTIER, que nous remercions vivement ici, avons effectué ces réactions en utilisant un sérum de cheval anti-sérum humain total (n° 1299 I.F.).

Les résultats sont donnés dans le tableau ci-contre. Notons que les réactions de précipitation du D.N.A., toujours pratiquées en même temps que la fixation du complément, ont été toujours négatives .

Malgré le faible nombre de cas, la recherche des A.N.F. apparaît comme le test le plus utile. A condition d'exiger un taux suffisant (1/500), leur présence témoigne d'une incontestable aggressivité nucléaire, ce que confirme la découverte de facteurs anti-nucléoprotéines.

Ces tests sont chez RIC... de fidèles témoins de l'état clinique et se positivent fortement lors de la poussée évolutive, tandis que l'on commence à déceler un facteur anti-D.N.A.

6) LES ASPECTS DU PHENOMENE L.E.

Nous avons obtenu :

- 6 fois des cellules L.E. typiques; mais le test d'Haserick, toujours pratiqué, ne fut positif que chez 4 malades.

- 13 fois , avec pour le moins un examen positif, de nombreuses cellules du type B, dépassant 1 % des éléments blancs; 12 fois pratiqué , le test d'Haserick fut négatif.

- 14 fois, de rares images du type B ; 6 fois provoqué, le test d'Haserick fut négatif.

- 4 fois des images faites essentiellement de nucléolyse avec production de corps libres et d'agglutination des leucocytes. Les inclusions nucléaires étaient très rares et justifiaient à peine les critères de la cellule B. Nous discuterons ces cas limites.

Les aspects observés et l'influence du traitement méritent quelques remarques.

A.- Les aspects observés.

Les compte-rendus et l'enseignement de Madame BASSET nous ont beaucoup guidé pour ce qui suit :

1) Il existe tous les intermédiaires entre la cellule L.E. typique et les cellules "B".

JAU... en fournit un exemple :

27.10.58 : Agglutination leucocytaire en grands et en petits placards. Présence de très nombreux corps libres situés assez souvent autour des amas leucocytaires. Nombreuses images de nucléo-phagocytose avec nucléolyse avancée le plus souvent type B. De rares images sont très proches de cellules de Hargraves, mais avec cependant une plus petite taille des inclusions, ou un reste de structure chromatinienne, ou un cerne périphérique, qui empêche de les assimiler tout à fait. Les caractères des corps libres surtout paraissent très proches de ceux du L.E.

2) Nous avons noté des cellules à inclusion d'aspect trifolié : cellules contenant une inclusion faite de 3 corps libres disposés en feuille de trèfle.

Cet aspect se rencontre aussi bien dans la P.C.E. (DAM..) que dans le Lupus (RIC...). Seul varie l'aspect de l'inclusion.

3) Fréquence de l'agglutination des leucocytes en petits placards, une dizaine de cellules, coexistant avec des corps libres nombreux, parfaitement homogènes, sans que l'on rencontre de cellules à inclusion, mais seulement une nucléophagocytose banale. Cet aspect se rencontre chez les malades traités (DAM...).

SEU... en fournit un exemple (10.5.58).

Mme BASSET : Fréquence inhabituelle de la phagocytose de cellules entières ou de noyaux à structure conservée, dans les polynucléaires et les monocytes. Ce qui frappe surtout c'est l'abondance de masses complètement lysées extra-cellulaires, dont l'origine nucléaire est montrée par la réaction de Feulgren. Ces masses sont plaquées contre les polys intacts, réalisant une image inverse de l'image habituelle de la cellule de Hargraves.

Rencontré isolément, cet aspect n'a qu'une valeur d'orientation.

B.- Influence du traitement.

On sait que lors des rémissions spontanées ou thérapeutiques, la cellule L.E. disparaît, mais on peut noter ses stades intermédiaires. L'observation des L.E.D. du Service le confirme. Cependant, la disparition des cellules L.E. n'est pas immédiate: 10 semaines, DUBOIS (90);et tout récemment on a insisté : ROBINSON (165), ROTHFIELD (167), sur l'importance de la rémission clinique. La corticothérapie influencerait peu le test si la maladie continue d'évoluer et la disparition de la cellule L.E. serait d'autant plus rapide que l'affection nécessite moins de corticoïdes. Par ail-

leurs on a accusé les antimalariques d'avoir un effet inhibiteur direct sur la production de la cellule L.E. (150) (194), en inhibant à concentration élevée la phagocytose.

a) 13 malades ne recevaient aucun de ces deux traitements lorsqu'on découvrit la cellule L.E. Nous isolerons :

GRI... présente de nombreuses cellules "B". Il reçoit, durant 16 mois, 600 mg de Plaquenil. On retrouve encore des cellules B et sa V.S. (à 25) n'est pas influencée.

LU... voit sa V.S. passer de 26 à 50 et les cellules B persister malgré 300 mg de chloroquine pendant 5 mois.

DUM... ne reçoit que des salicylés, durant un an;on retrouve toujours des cellules B.

3 malades venaient d'arrêter leur corticothérapie :

MOR... : rares cellules à inclusions peu typiques.

RIC... : la P.C.E. débute en 1961. 2 tests L.E. sont négatifs cette année-là. On arrête la corticothérapie, 8 mg de Betamethasone en décembre 62. 2 mois plus tard elle est leucopénique et une grande poussée lupique (cellules L.E. , Haserick +) survient.

VLA... venait de cesser de prendre 10 mg de cortancyl lorsqu'apparaît une poussée aiguë de sa polyarthrite avec V.S. à 120, leucopénie et nombreuses cellules B. On lui prescrit 300 mg de chloroquine avec un résultat très modeste.

b) 5 malades recevaient des antimalariques. Nous isolerons :

JAV... prenait 300 mg de quinercyl depuis mars 1961. Le 23 mai on retrouve des corps libres, 4 mois plus tard des cellules L.E. et sa V.S. passe de 22 à 40. 2 ans plus tard, grâce à l'association cortancyl 10 mg - plaquenil 1 g, elle va bien et ne présente que de rares inclusions A.

GAS... recevait 300 mg de chloroquine depuis janvier 1958 lorsqu'on découvre, en juillet 1961, des cellules B. On passe à 800 mg de Plaquenil. 18 mois plus tard elle présente des cellules L.E. et une leucopénie. Mais un mois plus tard, sans autre traitement, on ne retrouve que de rares inclusions "A", et sa V.S. est passée de 60 à 16 !

Deux autres malades (KEL.. - ANT..) recevaient des antimalariques depuis 6 mois lorsqu'on découvrit des cellules "B".

c) 17 malades recevaient des corticoïdes. Nous isolerons :

JAU... présentait manifestement une poussée mal contrôlée par 3 mg de cortancyl et de l'ACTH, lorsqu'on retrouva des cellules L.E. Le test d'Haserick est négatif, V.S. à 96. On augmente la dose de cortancyl. Mais on retrouve à 4 reprises en 2 ans des cellules B. L'état clinique impose le maintien de doses importantes de cortancyl (15 mg), mais la V.S. est peu influencée : 114.

PAN... reçoit 1,5 mg d'hexadecadrol depuis 9 mois lorsqu'on retrouve à 4 reprises des cellules L.E. et un test d'Haserick. Depuis lors elle semble bien contrôlée par l'association quinercyl-hexadecadrol, on ne retrouve plus de cellules L.E. (mais la recherche n'a pas été faite dans le Service). Sa V.S. n'a pas varié (29).

DAM... a été particulièrement bien suivie. On note des corps libres le 21.10.57. V.S. à 68, alors qu'elle ne semble pas en poussée. Elle présence 2 phlébites de la jambe droite avant qu'en juin 58 on retrouve de nombreuses cellules B. V.S. à 64. Elle reçoit pourtant 3 mg de cortancyl depuis un an et 300 mg de nivaquine depuis 3 mois.

On retrouvera des cellules B pendant 20 mois, bien que la malade s'améliore progressivement (V.S. à 32). La dose de corticoïde n'a pas été changée, mais on est passé à 600 mg de Plaquenil. Durant encore un an le phénomène s'atténuera en même temps que la V.S. baissera à 26 : quelques corps libres en juin 61. Rien en 1962 malgré une poussée clinique qui fait reprendre le plaquenil un moment interrompu. En 1963, alors qu'elle va bien, une recherche épisodique retrouve quelques corps libres.

GEN... recevait 15 mg de cortancyl depuis 3 ans. On découvre de nombreuses inclusions B, tandis que lors du passage à l'hexadecadrol (1,5 mg) sa V.S. passe de 29 à 40. 6 mois plus tard, on retrouve des rosettes. 4 ans après, toujours sous corticothérapie, on retrouve de nombreuses inclusions B (V.S. à 37).

LAR... recevait 10 mg de cortancyl depuis 1 an lorsqu'on découvre en décembre 58 des corps libres isolés. Mais en février et juin 59, de nombreuses inclusions B (malade décédée).

JAN... : lors de 6 recherches en 5 mois on ne retrouve que 2 fois des cellules B (V.S. à 101 et 64). Durant cette période, la corticothérapie a été maintenue (15 mg de cortancyl). 45 jours de plaquenil sont sans effet. Mais en juillet 1962, alors qu'elle ne reçoit que 3 mg de cortancyl, sa V.S. est à 62 mais la recherche des cellules de Hargraves négative.

d) 2 malades recevaient un traitement mixte :

MAT... (600 mg de plaquenil et 5 mg de cortancyl - V.S. à 11) présenta de très rares cellules B en novembre 1960. On n'en retrouva plus en 1961 et 1962.

SEU... : V.S. à 100 malgré 20 mg de cortancyl et 600 mg de plaquenil. Présenta, durant un an, les images de nucléolyse sans inclusions, déjà décrites.

C. - Les résultats de cette enquête nous suggèrent deux remarques. Mais le nombre de cas est trop faible pour nous permettre de conclure formellement.

1) Le rôle de l'hypercorticisme avancé par certains : SLOCUMB (121) ne semble pas pouvoir être retenu (18 malades ne recevaient pas de corticoïdes, et 4 des doses inférieures à 5 mg de cortancyl).

Mais l'arrêt brusque de la corticothérapie peut précipiter l'évolution (RIC.. - RUB..). Par ailleurs, les antimalariques ne semblent pas inhiber la nucléophagocytose. (JAV.. - GAS..).

2) Durée du phénomène L.E.

Chez 13 malades pour lesquels nous disposons de recul, nous le

NOM	Durée de l'évolution (années)	Nature des inclusions	Recul (mois)	Nature des inclusions	Traitement
JAV..	11	L.E.	18	B	Antimalar. + Corticoïd.
PAN..	1	L.E.	30	0 (?)	Corticoïd.
JAU..	4	L.E.	24	B	Corticoïd.
GAS..	28	B	18	L.E.	Antimalar.
DAM..	28	B	48	Corps libres	Antimalar. + Corticoïd.
GEN..	30	B	48	B	Corticoïd.
LU..	18	B	18	B	Antimalar.
GRI..	4	B	18	B	Antimalar.
KEL..	5	L.E.(?)	8	B	Antimalar.
JAN..	2	B	18	0	Corticoïd.
SEE..	4	L.E.(?)	24	B	Corticoïd.
DAV..	11	B ±	76	0	Corticoïd.
DUM..	2	B	18	B	0

voyons persister 12 fois quoique souvent sur un mode mineur.

Il semble bien être un trait condamental de l'affection. Malheureusement, s'il a été découvert souvent tard, nous ne connaissons pas le moment exact de sa survenue. Seule la répétition des tests sur un grand nombre de malades permettrait de l'apprécier.

Pourtant, chez RIC... le premier test eut lieu 2 mois après le début clinique, alors qu'elle recevait seulement du plaquenil, et fut négatif. Recherche positive 2 ans plus tard.

SEUR... : test négatif 6 mois après le début clinique, mais 14 mois plus tard on n'a que des corps libres.

GAS... : on semble surprendre un "virage tardif" après 28 ans d'évolution.

3) Sur le plan thérapeutique :

Les antimalariques seuls ne semblent pas toujours suffisants.

La corticothérapie semble plus efficace. Chez plusieurs malades, associée ou non aux antimalariques, elle semble contrôler l'évolutivité de la maladie. On pourra même, après un délai de quelques mois, s'en tenir à des doses très modérées (JAU.. - JAV.. - PAN.. - DAM.. - GEN.. - JAN..).

C'est pourquoi nous aurions tendance à préconiser ce traitement, en commençant par des doses modérées : COSTE (80).

DISCUSSION

On sait que, maladie chronique à poussées aiguës, le L.E.D. peut prendre, à condition d'évoluer longtemps, le masque d'une polyarthrite destructrice : SLOCUMB (190). Après la découverte d'HARGRAVES, DUBOIS (89) et HARVEY, 1954 (114) considèrent leur F.C.E. à cellules L.E. comme des lupus.

HIJMANS (1955), le premier, collige 455 F.C.E. et note que 54 (12 %) présentent des cellules L.E. Etudiant ses F.C.E. atypiques, Mac COY (134) retrouve des cellules L.E. chez 20/80 et WEISS (214) 5/46 ; SLOCUMB en note 32/399 et ISHMAEL 25/785 (121).

Les pourcentages varient de 3 à 25 %. Il importe d'examiner les critères des auteurs.

1956

KIEVITS (126) utilise la méthode du caillot, mais tient compte des rosettes : 81/488 (17 %). Il note avec une plus grande fréquence, splénomégalie, anomalies urinaires, affections respiratoires, anémie, V.S. très élevée.

THOMAS (199) : 2(avec péricardite) parmi 43.

1957

FRIEDMAN (102) : 25/91 (27 %) avec la méthode du caillot. Mais il inclut 5 syndromes de Felty, 1 péricardite et de nombreuses manifestations systémiques.

OGRYZLO (36) : 17/200.

NAVERSEN (149) : 4/199 avec le ring-test.

1958

FALLET et ZIFF (9) : 8.76, avec le même test.

GOSLINGS (109) : 15/100 avec la méthode du caillot (test indirect).

LENOCH (131) : retrouve, sur 150 cas, 3 fois des cellules L.E., 6 fois des B, et 17 fois des A.

LOUIS (133) : 12/87. La fréquence de la cellule L.E. est parallèle à celle des manifestations viscérales.

MARMONT (139) : 8/140 (6 %) (critères très stricts).

BATEMAN (63) : 28/176. Avec la méthode du caillot, chez des P.C.E. évoluant depuis longtemps.

SIGLER (182) : 11/45 (24 %) en utilisant la moelle du sujet. Mais 2 malades développent rapidement un grand L.E.D.

1959

FALLET (100) : 17/102

1960

COSTE (3) : avec des critères très strictes, 4 fois des cellules L.E. et 35 fois des cellules B parmi 426 F.C.E. (nous avons repris certains de ces malades).

BERMAN (1962) : 12/135

1961

MIESCHER : 5/45

Nina DEBEYRE et LE BAUDOUR (83), colligeant les cas du Service de SEZE : 23/377, ou 6 %. Leurs critères sont très stricts. Ils concluent que 8 malades étaient des L.E.D.

Au total, sur 4645 F.C.E., 469 présentaient des cellules L.E., soit 10 %.

Les auteurs semblent avoir été très stricts sur la définition de la cellule L.E. Pourtant, leurs chiffres varient de 2 % (NAVERSEN) à 24 % (SIGLER). Cependant, KIEVITS et LE NOCH , qui tiennent compte des cellules B, arrivent tous deux à 17 % .

Dans l'ensemble, plus le pourcentage des P.C.E. à cellules L.E. est élevé, plus nombreuses sont les manifestations viscérales et les anomalies biologiques. Comment concevoir la place de ces maladies? Y-a-t-il un syndrome d'"OVERLAP", coexistence des deux affections chez le même malade? Peut-on faire cliniquement le départ entre P.C.E. à cellules L.E. et P.C.E. communes?

I

a) Dans un certain nombre de cas ces malades présentent des manifestations viscérales mineures. Leur classement est affaire d'opinion. Mac COY, NAVERSEN, BATEMAN, Van SOEREN (50) (ses P.C.E. à cellules L.E. présentent toutes des anomalies viscérales), les appellent "L.E.D. chroniques".

SILVER et STEINBROCKER (189) suivent 8 ans six overlap dont 4, évoluant depuis plus de 10 ans, étaient considérés comme des P.C.E. jusqu'à la découverte de la cellule L.E. La suite de l'évolution devait affirmer l'atteinte viscérale.

KIEVITS et GOSLINGS (126) en font un groupe à part. Mais 5 ans plus tard (109), ils sont moins formels. Seuls les signes urinaires leur paraissent plus fréquents chez ces malades. Mais cet argument ne leur permet pas d'en faire une forme chronique de L.E.D.

Pour FALLET (100), la leucopénie est le seul trait particulier à ces malades.

BERMAN et DUBOIS (67) revoient 12 cas : 6 sont classés comme L.E.D., mais les 6 autres n'ont aucune anomalie clinique ou biologique.

b) Existe-t-il donc des P.C.E. à cellules L.E. ne faisant montre d'aucune manifestation systémique ?

FRIEDMAN (102) cite une P.C.E. ayant débuté à 17 ans, grabataire à 48 ans, présentant des cellules L.E. sans autre signe de L.E.D. ; un Waaler Rose +, et un psoriasis tardif. En outre, il n'a pu retrouver de stigmate de lupus à l'autopsie de P.C.E. à cellules L.E.

FALLET (100) note que 4 de 5 malades ne se distinguent en rien d'une P.C.E. ordinaire. Chez une femme de 82 ans, la P.C.E. évolue depuis 8 ans sans jamais toucher d'autre système que les articulations. L'hyperglobulinémie fut le seul fait anormal de 2 des 3 cas de LENOCH.

c) Des observations privilégiées ont montré des faits de passage :

SILVER (189) cite un L.E.D. à début aigu presque fatal qui développe en 10 ans une polyarthrite déformante.

BARBIER (61) une P.C.E. : cellules L.E. et leucopénie apparaissent après 19 ans d'évolution. Le L.E.D. sera confirmé à l'autopsie.

BENCZE (94) : une P.C.E. à Waaler Rose négatif; un purpura thrombopénique apparaît après 12 ans (pas de cellules L.E.) et une pneumopathie 2 ans plus tard - on retrouve des cellules L.E.! sous corticothérapie, un vespertillo apparaît, mais la cellule L.E. disparaît !

DUBOIS (91) a vu des P.C.E. présenter un lupus discoïde.

II

La clinique seule étant impuissante, qu'attendre du Laboratoire ?

- La biopsie synoviale. Bien que l'on y ait insisté récemment (153) sa valeur diagnostique est encore à l'étude. Elle peut montrer des corps hématoxyliques. La prolifération synoviale y est moindre que dans la P.C.E., les altérations des vaisseaux plus fréquentes.

- La biopsie rénale est de grande valeur. Mais l'épaississement "VRAI" de la membrane glomérulaire ne peut être affirmé qu'en microscopie électronique.

Les auteurs se sont surtout attachés à l'étude du facteur lupique et du facteur rhumatoïde.

- Le facteur rhumatoïde :

On a surtout étudié le facteur hémagglutinant responsable des

réactions du type Waaler-Rose - macroglobuline 19 S il précipite en partie si on abaisse la force ionique du milieu.

a) N. SVARTZ (195) affirme que seul le F.R. des P.C.E. précipite avec les euglobulines obtenues par dilution du sérum à 4 °.

ZIFF (1957) le confirme en partie en diluant le sérum par dialyse à 4 °.

Mais DELBARRE (85) et BLACK (68) ne le confirment pas.

MICHELI et FALLET (1962) (143) ne retrouvent aucune différence entre le F.R. des P.C.E. et celui du L.E.D. au terme d'une étude comparative de ces deux méthodes.

b) N. SVARTZ (1953) remarque que le CO_2 précipite seulement le F.R. des P.C.E. Avec DELBARRE (87), d'autres ont retrouvé en partie ce résultat.

- Le facteur L.E.

Défini par sa propriété d'induire le phénomène L.E., c'est une γ globuline 7 S sans déterminant antigénique anormal. Il est absorbé par les noyaux entiers et les nucléoprotéines et est sûrement différent des facteurs anti-D.N.A. et anti-histone. Mais on n'a pu préciser s'il existait UN facteur L.E. qui agirait sur les nucléoprotéines à la jonction D.N.A.-histone, ou si le phénomène L.E. résultait de PLUSIEURS FACTEURS antinucléaires. Cependant, dans certains cas privilégiés, on

n'a pu déceler de facteur antinucléoprotéines (56) chez des malades présentant des cellules L.E., et les facteurs antinucléaires ont pu manquer chez des lupiques (151).

On a pu déceler des différences entre ces facteurs, selon leur provenance.

a) Leurs taux sont nettement plus élevés dans le lupus que dans la P.C.E. (60) (200).

b) Dans le L.E.D. les facteurs anti-nucléoprotéines sont du type 7 S alors que dans la P.C.E. il s'agit parfois de macroglobuline 19 S (206).

c) Les facteurs antinucléaires (anti-noyaux totaux) sont principalement du type 7 S dans le L.E.D. et du type 19 S dans la P.C.E. ; mais parfois les deux types d'anticorps coexistent dans ces deux affections : BAUM (64).

d) En immuno-fluorescence, RAPF (164), a pu démontrer que certains se fixaient essentiellement sur la membrane nucléaire et d'autres, plus rares, spécifiques du L.E.D., sur la chromatine. Mais il n'a pas étudié le sérum des P.C.E. De même CASALS (73), d'après l'aspect du matériel nucléaire, pense pouvoir séparer les anticorps du L.E.D. de ceux d'autres affections.

III

On sait que, après une agression, les anticorps 19 S précèdent l'apparition des 7 S; même si le phénomène L.E. est d'essence différente dans les deux affections, il n'est pas impossible que des cas frontières puissent exister, comme tendrait à le montrer l'étude de BAUM.

Cette extraordinaire propension à fabriquer des anticorps aurait d'ailleurs un rapport héréditaire. C'est ce que confirme l'étude des cas familiaux de L.E.D. Chez les parents des malades on retrouve plus d'hyper γ globulinémie et des taux plus élevés d'A.N.F. que chez les témoins.

Par ailleurs, la sérologie rhumatoïde est positive chez 20 % des parents des P.C.E. et on retrouve chez eux une hyperglobulinémie.

On retrouve, dans ces deux groupes, des agammaglobulinémies et on a pu voir, dans les familles de lupus, des sujets atteints de P.C.E. (148) (158) et inversement.

Pas plus que le facteur rhumatoïde, le facteur L.E. n'est, au sens strict, un auto-anticorps, car il semble n'agir que sur ces cellules mortes, et ne pénètre pas le noyau des leucocytes vicants. Il est cependant transfusable (65) et on a pu créer ainsi, chez le chien, des lésions rénales. P.C.E. et L.E.D. apparaissent comme des affections "avec auto-anticorps" qui pourraient résulter d'une réaction anormale des cellules présidant à la formation des anticorps de l'organisme. Selon les

conceptions elles pourraient s'associer ou se succéder chez le même malade. Mais avec la plupart des auteurs, il ne nous semble pas possible, pour l'instant, de décider de la dualité ou de l'unicité des deux affections.

Conclusion

Il est donc possible, mais rare, de retrouver de vraies cellules L.E. chez des malades présentant des arthrites lytiques et "rien d'autre".

Il semble que l'on doive garder le cadre des polyarthrites à cellules "L.E.". Mais une enquête approfondie pourrait, dans quelques cas, réserver des surprises, surtout si l'on pratique une biopsie rénale. Leur pronostic est difficile à dégager. Il semble cependant plus sévère (109). La plupart de ces malades ont une sérologie rhumatoïde positive. Les L.E.D. riches en A.N.F. et en facteur L.E. sont plus graves (157). Voilà qui justifierait à lui seul cette impression de gravité.

Le tableau Arthrite + cellules L.E. évoque le lupus. Pour l'affirmer, il nous semble logique d'exiger en outre (162) (144) (82) (205) :

Soit une viscérite majeure (présente ou passée) :

- sérite,
- glomérulo-néphrite,
- endocardite abactérienne,
- manifestations neurologiques.

Soit une anomalie biologique majeure :

- anémie hémolytique ou purpura thrombopénique,
- anticorps anti-A.D.N.

Soit deux manifestations mineures :

- alopécie,
- syndrome de Raynaud,
- érythème des doigts,

- anomalies mineures du sédiment urinaire,
- adénopathies,
- splénomégalie,
- anomalies du F.O. en l'absence d'hypertension,
- leucopénie,
- hyper gamma globulinémie,
- anticorps antinucléoprotéines (mais non antigènes totaux).

Dans les autres cas il semble plus sage d'en rester au diagnostic de polyarthrite à cellule "L.E.".

Le devenir de ces malades est difficile à préciser. Il n'est pas exclu -certaines observations en font foi- (61) -(94), qu'ils versent un jour dans un tableau de L.E.D. aigu. Mais ce ne semble pas être la règle.

Peut-on maintenant classer nos malades? Le groupe des 37 P.C.E. que nous avons sélectionné, nous paraît à l'évidence peu homogène. Mais il est une insensible gradation entre eux.

Nous basant sur l'ensemble du tableau clinique, nous les diviserons en 5 groupes.

1) LUPUS ATYPIQUES : 5 malades (TABLEAU I)

Il s'agit de polyarthrites synoviales dont 4 évoluent depuis moins de 5 ans. On a retrouvé chez elles des cellules L.E. typiques et 4 fois un test d'Haserick positif. Elles se signalent par leur évolutivité et la présence chez chacune d'elle d'au moins deux manifestations viscérales dites "mineures". 3 ont une sérologie négative.

Nous pensons qu'il s'agit là de lupus. Certes non pas de la grande forme multiviscérale, mais bien plutôt d'une forme à manifestations articulaires prédominantes. Nous n'avons pas pratiqué chez elles la recherche de la cellule de Hargraves sur sang hépariné. Il nous semble que, retrouver à la fois, par les méthodes directe et indirecte du "caillot dissocié", des cellules L.E. typiques, doit emporter la conviction. Ces deux recherches ne sont toutes deux positives que chez des malades présentant des manifestations systémiques. Ainsi se trouvent justifiés les critères de l'A.R.A. et la valeur de la méthode.

	DUR.. ♂	RIC..	JAV..	PAN..	JAU..
..ge début	45	67	28	52	59
..urée évol. ..v. test L.E.	5	2	11	18 mois	4
Recul	6 mois	en cours	2	3 1/2	2
..argraves	L.E.	L.E.	L.E.	L.E.	L.E.
..aserick	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
..début	M.L.	B.P.S.	B.P.S.	B.P.S.	B.P.S.
Type des ..rthrites	Syn. D.	Syn. D.	Syn. D.	Syn. D.	Syn. D.
E.G.	++	+++	++	++	++
T°	-	T°	T°		
V.S.	++++	++	++	+	++++
Foie	0	0	+	0	0
Rate	+	0	±	0	+
..anglions	+	0	+	0	+
..odules	+	0	0	0	+
..ulm.	0	+	±	0	-
C.V.	12-8	14-8 phlébites	phlébites	11-8	13-7
..eins	+	0	±	0	0
.. cutanés	Purpura	Alopécie	Alopécie	Alopécie	Alopécie
Ulcérations cutanées	0	0	+	0	+
..ntolérance	0	0	0	+	+
..N.	-	-	-	-	+ suicide
..némie	+	+	0	0	+
..eucopénie	-	+	+	±	P
Waaler Rose	+++	-	-	-	++
..atex	+++	-	-	-	++
..nticorps	ANF ±	ANF/NP	ANF/NP	/	/
Hyper γ glob.	++	+	+	-	+

2) Un 2ème grand cadre : LES P.C.E. A CELLULES A INCLUSION (TABLEAU II).

Il s'agit ici de polyarthrites évoluant depuis de longues années. La recherche de la cellule L.E. ne fut pratiquée que tardivement. Le test d'Haserick fut toujours négatif. Les cellules L.E. ne furent typiques qu'une fois (GAS...). Une autre fois elles le furent presque (DAM...). Plus souvent on eut des inclusions nombreuses et presque homogénéisées. Nous avons isolé 12 malades dont 9 ont été particulièrement suivis, et retrouvons dans ce groupe la plupart des malades ayant présenté des cellules à inclusion du type B.

Nous y retrouverons 8 polyarthrites anciennes dont 3 avec coxite. Nous les avons rapprochées de 4 autres malades dont les polyarthrites étaient plus récentes, mais déjà LYTIQUES. Les manifestations systémiques y sont rares et jamais associées chez le même malade, et le Waaler Rose fut 3 fois négatif. Dans l'ensemble, il s'agit de polyarthrites sévères sur le plan fonctionnel et toujours évolutives.

Si on voulait isoler les cas répondant à la définition de l'overlap c'est dans ce cadre qu'on les retrouverait.

Mmes GAS.. - DAM.. - SEE.. semblent le justifier pleinement.

M. KEL.. pourrait être un "overlap" à début lupique.

	GAS.	DAM.	MAT.	ANT.	GEN.	LAR.	LES.	LU.	GRI. ♂	KEL. ♂	JAN.	SEE.
e début	38	29	36	31	36	34	42	32	52	15	49	74
rée évol. test L.E.	28	28	20	23	30	25	7	18	4	5	2	4
cul	2	6	2	2	4	3	0	4	2	1	2	0
rgraves	L.E.	B‡	B ±	B	B	B	B	B	B	B L.E?	B	B
serick	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-
out	LPA	LPS	LPA	LPS	LPA	LM	LPS	LPA	LPS	BPS	BPS	BPS
pe des thrites	Lyt. cox.	Lyt. r. cerv	Lyt.	Lyt.	Lyt.	Lyt.	Sy. cox.	Lyt. cox.	Sy. D.	Lyt.	Sy. D.	Sy. D.
.G.	III	III	II	III	III	†	II	III	II	II	III	III
	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+
.S.	++	+++	+	+	++	++	+	++		0	+++	++
cie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
ate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
anglions	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
odules	0	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
lin.	0	0	φ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V.	infarc	phléb	15-8	0	20-10	20-12	0	0	12-6	0	0	19-8
ins	0	0	0	0	+	±	0	±	±	0	±	±
utanés	t.vaso mot.	0	pété-chies	+	+	0	alo-pécie	0	ray-naud	0	0	0
érations tanées	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
lérance	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
N.	0	0	0	0	sui-cide	0	0	0	0	0	0	0
émie	+	0	0	/	0	0	0	0	0	0	0	0
ucopénie	+	P	++	/	P	P	P	-	-	+	±	-
ler-Rose	++	±	++	++	+	+	++	++	+++	-	++	V
Latex	++	-	++	++	+	+	++	++	+++	-	+++	V
-corps	ANF		ANF								-	-
per glob.		+++				-				-	+	++

3) Six cas nous semblent très proches du groupe précédent (TABLEAU III A).

Il s'agit de polyarthrites anciennes. C'est seulement par manque de preuve que nous les classons à part. Le manque de recul pour les uns, le peu de netteté du phénomène L.E. chez les autres, ne nous permettent pas de conclure formellement. Mais la concordance clinique est troulbante.

4) Six autres malades sont très intéressants, mais difficilement classables (TABLEAU III B).

Il s'agit de 5 polyarthrites au début.

Chez POR... on a retrouvé des cellules B, 1 an après le début, alors qu'elle ne recevait pas de traitement depuis 1 mois. La polyarthrite a frappé la plupart des articulations mais est restée au stade synovial. La V.S. est à 23, la leucocytose à 5.600. 18 mois plus tard, alors qu'elle reçoit 200 mg de nivaquine, elle sera à 4.600.

Nos autres malades n'ont présenté que des inclusions peu typiques, et chez 2 seulement (HUG.. - SEU..) on peut discuter le rôle de la corticothérapie.

Peut-on y voir des lupus à leur début? ou bien le stade incipiens d'une P.C.E. à cellule L.E.? Seul l'avenir permettra de conclure et nous dira s'il s'agit là de l'installation du phénomène L.E. chez nos malades. Remarquons toutefois que leur sérologie rhumatoïde est déjà très positive. Ce qui montre bien l'indépendance des deux phénomènes.

Nous en avons rapproché M. TAI...

	CLE.	LEQ.	FIC.	DAV.	SFR. ♂	RA. ♂	GER.	HUG.	FOR.	MOR.	SEU.	TAI. ♂
ge début	33	41	49	38	51	48	64	62	56	19	65	35
Durée évol. v. test L.E.	19	22	25	11	7	20	2	3	1	3	1	12
Recul	0	0	2	6	0	5	1 ?	0	0	0	3	0
Hargraves	B	B	B	B ±	B ±	B ±	B ±	B ±	B	B ±	corps libres	B ±
Début	L.M	LFS	LFS	LFA	LFA	BFS	LM	LFS	BFS	BFS	BFS	LF
Type des arthrites	lyt.	lyt. cox.	lyt. cox.	lyt.	lyt.	lyt.	syd. cox	sy.D	sy.D	sy.D	sy.D	sy.D.
E.G.	III	†	IV	II	II	III	II	II	II	I	II	I
T°	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
V.S.	++++	++	++	++	+++	++	++	+++	++	+++	++++	+
Foie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
Rate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ganglions	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0
Nodules	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0
Pulm.	pleu-résie	0	0	0	0	fi-brose	0	0	0	0	+	0
C.V.	18-11 I.C.	16-9	0	0	0	0	0	I.C.	0	0	0	0
Reins	+	±	0	0	0	0	+	0	0	0	±	0
S. cutanés	0	0	0	0	0	0	ray-naud	0	0	0	0	0
Intolérance	0	1	0	5	0	0	0	0	0	0	1	0
S.N.	apha-sie	0	0	±	0	0	0	0	0	0	0	0
Anémie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
Leucopénie	F	-	-	F	±	-	-	-	-	-	F	-
Waaler-Rose	++	/	+	-	/	-	/	+++	+	++	+++	-
Latex	/	/	+	-	+	/	+	+++	++	+	+++	-
Hyper γ glob.				-				+++		++	++	

5) On a retrouvé des cellules "B" peu achevées :

a) Chez Mme MER... (monoarthrite du tenou)

Chez M. AR..., au lendemain d'un choc vaccinal. Un mois plus tard l'examen sera négatif. Il peut fort bien s'être agi d'une réaction non spécifique au cours d'un état d'allergie.

Chez M. VLA... Il présentait une polyarthrite synoviale très inflammatoire qui fit évoquer une collagénose majeure. Mais 6 ans après le début, 9 mois après la découverte des cellules B se fit jour une érythromyélo-leucose. Nous n'avons pas connaissance de cas semblables et pensons qu'il s'agit là d'une association fortuite.

b) Chez Mme BOU... et Mme BAL..., l'évolution devait affirmer une dermato-myosite. La 1ère observation permet de bien montrer les difficultés du diagnostic des collagénoses majeures. On n'obtient jamais de cellules L.E. typiques et ce fait permis de réfuter le lupus. Chez Mme BAL... l'apparition de la cellule B précède celle des signes musculaires. Mais la longue évolution de la P.C.E. préalable, et le syndrome de Gougerot-Sjögren permettent d'évoquer une malignisation de la P.C.E.

c) Les derniers cas firent discuter une périartérite noueuse.

Deux survinrent chez des mineurs. La P.C.E. s'installe sous forme d'arthralgies, puis se confirme. C'est après son début qu'apparaît une image miliaire à petits grains, différente de celle du syndrome de Caplan (72). Elle est purement silicotique chez POM..., tandis que chez RUB... on put seulement faire la preuve d'un "poumon rhumatoïde". Ces malades présentèrent des P.C.E. très évolutives et rapidement lytiques (POM...). Leur V.S. dépasse 100. Ils présentaient une hyperleucocytose sans éosinophilie, une sérologie positive. L'un d'eux devait décéder d'hémorragie digestive et l'autre dans un tableau fébrile proche de celui d'une multinévrite. Les biopsies affirmèrent chez eux la vascularite que l'on soupçonnait.

M. RUB... présentait des escarres sacrées, une éruption érythémato-papuleuse prédominant aux extrémités des membres.

La biopsie : Mme le Dr. BASSET :

Le fragment hypodermique détaché comporte des cloisons infiltrées d'éléments inflammatoires très altérés avec, dans les mailles

	POM. ♂	RUB. ♂	DUM.	BAL.	BOU.	VLA. ♂	AR. ♂	MER.
Age début	31	34	20	37	41	55	29	56
Durée évol. av. test. L.E.	4	3 mois	1	12	2	6	2	3
Recul	1 1/2	1 1/2	2	1	3	1	0	0
Hargraves	B	B	B	B	B	B	B±	B±
Début	BPS	BPA	LPS	LPA	BPS	LPS	LPA	M
Type des arthrites	syn. D	syn.	syn. D	lyt.	syn.	syn. D	arthralgie	syn.
E.G.	†	†	II	†	†	†	II	I
T°	+	+	0	0	+	+	0	0
V.S.	++++	++++	+	++	+++	++++	+	++
Foie	0	0	0	0	0	hémo-+++ pathie	0	0
Rate	+	0	+	0	0	+++	0	0
Ganglions	+	0	0	0	+	+	0	0
Nodules	+	+	0	0	0	0	0	0
Pulm.	silicose	miliaire	0	0	0	0	0	0
C.V.	I.C. ? termin.	0	0	0	T.A. 12-8	0	0	0
Reins	+	+	+	+	+	+	0	0
S. cutanés	+	+	Alopécie	gouge-rot-sjögren	+++	+++	0	0
Ulcération cutanées	+	+	0	0	0	0	0	0
Intolérance	0	0	0	0	0	0	+	0
S.N.	+ multinévrite	0	amyotrophie	dermato myosite	Tr. psych.	0	0	0
Anémie	0	0	0	+	+	+	0	0
Leucopénie	P	P	+	0	+	+	0	0
Waaler-Rose	+	+	+++	++	-	+	-	/
Latex	/	+	+++	++	-	/	-	-
Hyper γ glob.			+		+			

du tissu adipeux des aspects de nécrose capillaire avec dégénérescence fibrinoïde très nette des parois. Au centre d'une cloison, une section artérielle d'assez gros calibre (1,5 mm) montre une paroi infiltrée de poly pycnotiques comportant des éosinophiles. L'intima est très épaissi par la présence de cet infiltrat. L'endothélium est nécrosé et remplacé par une masse fibrinoïde qui oblitère la lumière vasculaire. La média est moins infiltrée et la limitante élastique interne est altérée et dédoublée mais non interrompue. La réaction inflammatoire est importante aussi dans l'adventice. Cette image évoque le diagnostic de périartérite noueuse malgré les petites atypies que constituent le siège de la nécrose et l'état de la lame élastique presque respectée.

M. POM... présentait des ulcérations cutanées au niveau des crêtes cubitales, une bulle de la pulpe du pouce, une ulcération du gland.

La biopsie musculaire : Mme le Dr. BASSET :

Les fibres musculaires sont irrégulières, atrophiques, ont perdu leur striation... Il y a un infiltrat discret mononucléé très diffus de l'intervalle des fibres mais en aucun point on ne trouve de lymphorrages... Les vaisseaux n'ont qu'un discret épaississement de l'intima ou ne sont pas altérés. Ailleurs, sur des artérioles de calibre moyen en particulier, on trouve une nécrose adventicielle avec un infiltrat inflammatoire à histyocytes et à polynucléaires altérés.

Nous les rapprocherons de :

M. JAV... : ulcération pré-tibiale

M. JAU... : ulcération malléolaires externes

M. MAT... : petits nodules et pétéchies de la pulpe de l'index, du pourtour unguéal, des coudes.

La biopsie cutanée des coudes montrait : un aspect difficilement classable où domine la vascularite... altérations des parois vasculaires sans thrombose ni nécrose... infiltrats leucocyto-clasiques périvasculaires.

Enfin, chez Mme DUM..., la biopsie deltoïdienne (20.2.62) montrait : les fragments sont le siège d'altérations considérables portant sur

les fibres : inégalité de calibre, atrophie d'ensemble sur le conjonctif interstitiel : infiltrat diffus lymphoplasmocytaire avec présence en quelques points de véritables lymphorrages... Les sections vasculaires sont très nombreuses. Sur une partie existe une artériole dont toute la paroi est dissociée par des éléments inflammatoires en partie caryorhectiques. On ne note pas de véritable nécrose de l'intima, ni de la média, mais dans des deux tuniques la présence d'un exsudat fibrinoïde bien visible...

Un tel aspect était retrouvé au niveau du rein (8.1.63): on note un épaississement des anses capillaires glomérulaires tendant en certains points à dessiner de petits nodules d'aspect scléreux. L'artériole afférente et efferente sont le siège de petits foyers de nécrose fibrinoïde... Les artères de plus gros calibre sont parfois normales, parfois épaissies soit par de la sclérose intimale, soit par de petites mottes de nécrose fibrinoïde sans réaction inflammatoire appréciable...

Ces cas frontières sont aux limites de la P.A.N. d'après leur biopsie, mais non peut-être d'après la clinique, car la multinévrite n'y fut pas le trait dominant. Ils nous semblent assez proches de ceux rapportés par BYWATERS (213 * chez des P.C.E. et DUBOIS (73) chez des L.E.D. L'un des cas de BYWATERS présentait des lésions digitales identiques à celles de M. MER..., un autre eut des cellules L.E. et deux autres des cellules à inclusions plus discutables.

A l'origine du "nodule rhumatismal" les processus de vascularite sont connus de longue date dans la P.C.E. Ils sont encore plus fréquents au cours du lupus. L'existence de faits de passage entre l'artériolite distale du lupus et l'artérite segmentaire de la P.A.N. n'est qu'une confirmation de plus de la parenté des différentes collagénoses. Nous avons là de véritables collagénoses "intriquées".

Mais il semble utile de remarquer que : chez M. POM.. et M. RUB.., chez Mme BAL.. et même chez Mme DUM.., l'apparition des cellules à inclusions précéda l'éclosion des signes de malignité. Le pronostic habituellement attaché à la découverte de la cellule L.E. s'en trouve fort assombri. Bien qu'il s'agisse là de faits d'exception, ilsnous semblaient mériter cette digression.

Résumé

Ainsi, revoyant 37 dossiers de polyarthrites à cellules L.E., nous pouvons isoler :

5 lupus probables, apparemment lupus d'emblée, dès la découverte de la cellule L.E.

18 P.C.E. anciennes invalidantes "qui restent des P.C.E.", mais une insensible gradation entre nos cas enlève à cette classification ce qu'elle a de trop tranchée.

Enfin, 5 malades évoluèrent vers une autre collagénose, et quelques cas sont trop récents pour conclure.

Nous donnons ici un résumé destiné à préciser l'évolution de l'affection. Nous ne rappellerons pas les données biologiques et biopsiques déjà précisées.

5 Observations de L.E.D. probable

1ère Observation

Monsieur DUR... Robert est porteur d'une communication interventriculaire. Sa P.C.E. débute à 45 ans en 1957 par une arthrite de l'épaule gauche. Puis genoux et chevilles seront frappés. 2 ans plus tard, en 1959, les mains sont prises à leur tour. W.R. 1/256. Il reçoit une cure d'or de 2 g. en 1960, du Medrol durant l'année 1961, une 2ème cure d'or début 1962. Lorsqu'il entre dans le service le 24.11.62, il n'a plus de traitement. L'aspect est celui d'une P.C.E. Poignets, M.P. et I.P.P. sont tuméfiés mais il n'y a pas de désaxation. Les coudes, les épaules, les genoux, les chevilles sont enraidies. Les radiographies des mains montrent une porose en bande des M.P. et des I.P.P. et de petites érosions du carpe. M. DUR.. est apyrétique. T.A. : 12 - 8. On retrouve un purpura pettechial (non thrombopénique) des 2 M.I., un nodule cubital droit, de petits ganglions axillaires et sus-épithrochléens. La V.S. est à 110-131. La N.F. : 3,8 M. de G.R., 8.800 G.B., 63 P.N. et 3 éosinos. Plaquettes 440.000, W.R. 1/512. Latex 1/160.000. Protidémie 75 g. 26 % de gamma globulines. β 1 A normale. A 3 reprises on retrouve des cellules L.E. (3 %) et un test d'Haserick positif. La biopsie devait confirmer l'atteinte rénale. Grâce au repos, au Plaquenil 600 mg., la V.S. passe à 33 - 71. Il sort le 7.2.63 et sera revu allant bien le 5 mars 63. Mais le L.E.D. semble certain de part le type de l'atteinte rénale.

2ème Observation

Madame RIC... Denise. Sa P.C.E. débute à 66 ans en avril 1961. Début brutal, polyarticulaire d'emblée (les 2 mains, poignets, M.P., les genoux, les chevilles, l'épaule gauche), subfébrile. Elle reçoit d'emblée du plaquenil sans effet. En juin 61 elle reçoit Butazolidine 200 mg et Triamcinolone 8 mg avec bon effet. Une poussée survient cependant en sept. 61, frappant les I.P.P. des 2 mains (V.S. : 60 - Latex et W.R. négatif - pas de cellules L.E.). Durant 1 an elle recevra des doses modérées de

corticoïdes (équivalant 8 mg de cortancyl), avec bon état fonctionnel et V.S. à 12. Mais fin 62 on doit arrêter la Butazolidine -hémorragie rectale) et en décembre 62 la corticothérapie (suspicion d'ulcus gastrique). En janvier 1963 elle est asthénique, subfébrile. On note de discrètes tuméfactions des poignets, des M.P. et I.P.P. et un "Liver Palm", une raideur des coudes, de l'épaule gauche, du rachis cervical, une leucopénie à 4.600. Mais début mars 63 apparaît une nette poussée évolutive. Subfébrile la malade est très asthénique. On note une cyanose des extrémités, une alopécie. L'E.C.G. montre des signes d'insuffisance coronarienne chronique, et en scopie la silhouette cardiaque est normale. A 3 reprises la recherche des cellules L.E. est positive (3 %), 4 tests d'Haserick sur 6 sont positifs. Leucopénie (4.800), hypoplaquettose (10.000), protidémie 66 G. avec γ globulines normales, mais diminution de la β_1 A, A.N.F. au taux de 1/500 précédant l'installation fin mai d'une grande poussée lupique avec foyer pulmonaire, phlébite, altération considérable de l'état général. Son état reste encore précaire (avril 1963).

3ème Observation

Madame JAV... Suzanne. Sa P.C.E. débute en 1950 à 28 ans. Début brutal, polyarticulaire, frappant les 2 mains. Une cure d'or sans effet. Pendant 10 ans vont se succéder des arthralgies intéressant la plupart des articulations périphériques. Elle entre dans le Service en juin 1961 alors qu'elle reçoit du quinercyl. Elle souffre beaucoup de ses articulations, mais celles-ci sont peu modifiées. Il existe de petites tuméfactions des I.P.P. et M.P., des poignets. Le coude gauche est enraidi. La radiographie des mains montre une porose en bande. On retrouve une alopécie, une ulcération pré-tibiale basse, une rate percutable, un état subfébrile. V.S. : 22 - latex et W.R. négatifs - protidémie 72 g.- γ globulines 19 %. La recherche de la cellule L.E. ne montre que de nombreux corps libres. Me JAV.. sort avec une prescription de quinercyl. Un mois après, en juillet 1961, elle est leucopénique à 3.600, V.S. 40, on retrouve des cellules L.E. et un test d'Haserick positif. On lui prescrit du cortancyl. Début 1962, elle présentera une hépatite sur laquelle nous sommes peu renseignés. Elle sera suivie ensuite dans le Service. Grâce au cortancyl (10 mg.), au plaquenil, elle va bien. En avril 1963 on ne retrouve que des cellules "A". Le taux des A.N.F. est de 1/500. La poussée lupique semble éteinte, mais elle est à peu près certaine.

4ème Observation

Madame PAN... Marie. Début brutal polyarticulaire symétrique en 1958 lors de sa ménopause à 52 ans. En 8 jours, toutes les articulations périphériques sont intéressées. Elle reçoit du cortancyl et 2 cures d'or arrêtées toutes deux à la 5ème injection du fait d'intolérance digestive. Elle maigrit de 25 kg. Elle entre dans le Service en nov. 1959, 18 mois plus tard. Elle présente des arthrites très inflammatoires des poignets (porose simple), souffre des coudes, des chevilles et des épaules (mais on ne note rien à leur niveau). Les M.P. et I.P.P. n'ont jamais été frappées. Amaigrie, subfébrile, elle a présenté une nette alopécie. V.S. : 29 - latex et W.R. négatifs - N.F. : G.R. 4 M., 5.400 G.B., 64 P.N. Protidémie 68 g. γ globulines 15 %. La recherche de cellule L.E. demandée devant cette polyarthrite très inflammatoire sera mettement positive (1,2 %) avec test d'Haserick positif. La malade recevra de la Nivaquine 300 mg et du Dectancyl 1 mg et sera suivie régulièrement. Toujours sous corticothérapie, 3 poussées auront lieu (avril 60, nov. 61, mai 62) mais on ne retrouvera pas de cellules L.E. (les examens n'ont pas été pratiqués dans le Service).

En décembre 62 elle allait bien, 5 ans après le début. Les doigts étaient toujours respectés. Pas de tare rénale. Moins nettement lupique que les précédentes malades, Mme PAN.. entre bien dans le cadre des "overlap".

5ème Observation

Madame JAU... Raymonde. Début à 59 ans en 1954, 2 ans après sa ménopause. Début brutal polyarticulaire symétrique, frappant mains, poignets, coudes, genoux. En 3 ans elle reçoit 6 cures d'or de 1,5 g., présente une discrète stomatite à la 6ème, mais recevra une 7ème sans ennuis. En mai 58 nouvelle poussée. On prescrit du cortancyl. Survient alors un épisode d'autolyse sans lendemain. Elle entre dans le Service: M.P. et I.P.P. sont tuméfiées et enraidies. Poignets, coudes, épaules, genoux, chevilles sont douloureux et enraidis. On note en outre une alopécie, adénopathies inguinales, nodules cubitaux, ulcération malléolaire externe, splénomégalie. V.S. à 96 , 3,6 M. de G.R., 12.000 G.B., 73 P.N. Protidémie 64 g., 24 % de γ globulines. Latex 1/1200 et W.R. 1/128 lorsqu'on retrouve des cellules L.E. presque typiques. Test d'Haserick négatif. Elle reçoit du Medrol 8 mg/jour. En février, juin, juillet 59 on retrouve toujours de nombreuses cellules B, la V.S. reste élevée (82). Elle va bien en octobre 60 lorsqu'elle est revue pour la dernière fois.

12 observations de P.C.E. à cellules L.E.

1ère Observation

Madame GAS... Marcelle. Début lent et progressif en 1933 à 38 ans au décours d'une F.C. provoquée. Les deux mains et le coude sont frappés. Plâtre du poignet gauche qui restera ankylosé. Nouvelle poussée en 1935. 2 cures d'or. 9 ans plus tard (1944) nouvelle poussée. On plâtre la cheville gauche et, en 1945 le genou gauche. Tous deux resteront ankylosés. 2 autres cures d'or jusqu'en janvier 52. Elle entre alors dans le Service. Il s'agit d'une P.C.E. au stade III, avec atteinte de la plupart des articulations périphériques, fusion des os du carpe, érosions et subluxations des phalanges. La V.S. est à 60. 5ème cure d'or. Nouvelle poussée en 54 frappant les épaules. Intolérance à la butazolidine. 6ème cure d'or. En 1957 la hanche est frappée à son tour. 7ème cure d'or. Mais une insuffisance cardiaque probablement liée à un infarctus septal profond apparaît. La malade dont la V.S. est à 20 reçoit nivaquine, aspirine, corticothérapie locale. En 1961 on découvre des cellules B lors d'une arthrite purulente du genou, avant le traitement pénicilliné. Guérison (mais avec ankylose).

Très handicapée par ses ankyloses multiples, sa coxite droite, son insuffisance cardiaque, la malade est revue en 1962. V.S. : 19 - 4,4 M. de G.R., 8.400 G.B., 83 P.N. et, alors qu'elle reçoit nil depuis 1 an, on retrouve des cellules L.E. typiques (4 %) mais le test d'Haserick est négatif. Pas d'anticorps anti-cellules sanguines. A.N.F. 1/100. On continue le plaquenil. Apparemment non en poussée, elle sort du Service en février 1963 alors que l'anomalie biologique semble isolée.

2ème Observation

Madame DAM... Louise. La P.C.E. débute à 29 ans en 1929, 3 mois après un accouchement, par une atteinte symétrique des poignets et des mains. L'affection évolue par petites poussées espacées et ce n'est que 14 ans après le début qu'apparaissent les premières déformations des mains et que la P.C.E. se généralise (épaules, pieds). En 1950, lors de la ménopause, une nouvelle poussée frappe genoux et chevilles. Elle entre dans le Service début 53. Les mains présentent les déformations habituelles dans la P.C.E. et leur aspect est très inflammatoire. Mme DAM.. reçoit 2 séries d'or et 3 cures thermales de 1953 à 1956, avec bon effet. Nouvelle poussée en oct. 57. A cette date elle est subfébrile, a 38°, mais l'examen général ne retrouve qu'un nodule du coude droit. T.A. : 12 - 8. Coudes, épaules, genoux, chevilles, sont enraidis et douloureux, les mains présentent "un coup de vent cubital" et la radiographie une lyse importante avec diminution de hauteur des poignets, mais M.P. et I.P.P. sont peu touchées. Tout au plus note-t-on un discret pincement et de rares érosions latérales des têtes des phalanges. Des cervicalgies attirent l'attention et à la radiographie on retrouve un affaissement discal (C2 - C3) , V.S. à 68, N.F.S. : 4,1 M. G.R. 7.500 G.B., 66 P.N., réaction de N. Svartz négative. Une recherche de cellules L.E. alors qu'elle ne reçoit que 5 mg de cortancyl ne retrouve que "quelques corps libres sans inclusions" (21.10.57). Un essai de cure d'or entraîne une intolérance mineure. A cette date apparaît une phlébite droite suivie de 4 rechutes locales jusqu'en avril 1958.

En mai 58 la malade est toujours subfébrile. V.S. à 53, B.W. négatif, N.F. 4,3 M. G.R., 8.000 G.B., 66 P.N., Latex 1/80, Hanger ++, hyper γ globulinémie à 20 %. L.E. test : "agglutination des leucocytes; nombreux corps libres homogènes, cellules à inclusion, mais la nucléolyse reste presque toujours incomplète dans les corps phagocytés". La malade souffre toujours de ses articulations et surtout du cou. On ajoute 300 mg de nivaquine au cortancyl 5 mg. En 1958 son état clinique s'améliore, mais V.S. à 68 et le 11 septembre 58 hyper γ globulinémie à 33 %. On retrouve de rares images du type B. Le 15.1.59 "présence d'assez nombreuses masses dans les polys, certaines d'entre elles réalisant un aspect presque achevé". Haserick négatif. On remplace la nivaquine par 600 mg de plaquenil. A partir de ce moment, l'état général s'améliorera. Pourtant, en février 1959 on retrouve les mêmes aspects

"les masses phagocytées presque complètement lysées ont une densification périphérique bien visible". En avril 1959 la biopsie du nodule du coude est typique de P.C.E. En mars 59, V.S. à 54. La lyse cervicale bien visible en C2-C3 oblige au port d'une minerve. Le 9 sept. 59 très rares inclusions peu nettes. Le 9 oct. 59 : nombreuses images du type B (3 %). V.S. à 44, W.R. 1/128, latex 1/320.

L'état général s'améliore durant l'année 1960; parallèlement on ne retrouve que de rares inclusions peu nettes et des corps libres, lors de 3 recherches. Le mieux se poursuit durant 1961. V.S. à 16 - 40 le 22.6.61 et en septembre 61. On prescrit un placebo à la place du plaquenil. V.S. à 16.

En juin 1962 nouvelle poussée mais Waaler Rose et recherche de la cellule L.E. négatifs. On reprend le plaquenil. La malade sera hospitalisée en février 63 à l'occasion d'une dernière poussée frappant les genoux. V.S. 40 - 76, W.R. négatif, recherche de la cellule L.E. négative mais quelques corps libres. Les radiographies du rachis cervical confirmeront le lysthésis C3-C4. Les mains sont peu modifiées.

Il s'agit donc d'une P.C.E. ancienne. Des cellules L.E. presque typiques furent reconnues lors d'une poussée après 28 ans d'évolution. La malade est toujours bien contrôlée 4 ans après par de minimes doses de corticoïdes, mais on retrouve toujours des corps libres. (3 mg)

3ème Observation

Madame MAT... Marie-Louise. Son affection débute en 1940, à 46 ans, peu après une hystérectomie pour fibrome, par une arthrite du poignet droit et des arthralgies des deux mains. La maladie évolue sur un mode mineur jusqu'en 1950. On découvre alors, à l'occasion d'un épisode fébrile prolongé, une leucopénie à 2.000 et elle subit de la radiothérapie splénique.

Un an plus tard, une grande poussée polyarticulaire s'installe. Nouvelle crise aiguë en 1955. On prescrit du cortancyl (15 mg en moyenne), il sera poursuivi jusqu'en 1962. Zona intercurrent en 1956. En 1957 épisode pulmonaire tuberculeux (B.K. +). En 1957, première manifestation de vascularite,des nodules douloureux du pourtour unguéal apparaissent . On ajoute 300 mg de nivaquine au cortancyl. Nouvelle poussée en 1960. Elle entre dans le Service alors qu'elle reçoit 5 mg de cortancyl et 600 mg de plaquenil. Elle souffre peu, ses mains sont celles d'une P.C.E. A la radiographie, nombreuses lyses au niveau du poignet, des M.P. et I.P.P., désaxation cubitale des doigts. Ces mêmes lésions se retrouvent aux pieds. Les autres articles sont peu inté-

ressés. On retrouve des nodules des coudes, des pettechies et de petites nodosités des doigts (biopsie os). F.O. normal. V.S. : 11 - 27. 6.300 H.M., NFS : 4,8 M. G.R., 3.200 G.B., 42 P.N., A.N.F. 1/100, B.W. négatif. Le 28.11.60 on retrouve de rares cellules du type B. Cette malade sera suivie régulièrement jusqu'en sept. 62 et équilibrée par l'association cortancyl 8 à 10 mg et plaquenil 900 mg. En oct. 1961, une biopsie synoviale : "sections vasculaires a paroi très épaissie, pas d'aspect de nécrose; les villosités synoviales sont revêtues d'une lame fibrinoïde et sont peu cellulaires comme dans les P.C.E. anciennes". Latex 1/2560, W.R. 1/256. Electrophorèse et immuno-électrophorèse normales, V.S. à 6 - 16.

Le mieux se maintenait en nov. 62. On n'a jamais plus retrouvé de cellules à inclusions malgré de nombreuses recherches. La dose de cortancyl n'a pu être rarement ramenée en dessous de 8 mg.

Au total, aspect clinique de P.C.E. mais les signes de vascularite et les signes biologiques font penser à un L.E.D. qui serait contrôlé par la corticothérapie. Nous avons discuté la possibilité d'un syndrome de Felty.

4ème Observation

Madame ANT... Emilia. Sa P.C.E. débute en 1938 à 31 ans par une atteinte symétrique des 2 mains. Les coudes et les épaules sont frappés ensuite. Plusieurs cures d'or, jusqu'en 1946 où elle subit une hystérectomie totale. La P.C.E. est peu influencée. Elle entre dans le Service en oct. 61 en poussée. Ses mains sont typiques, ses poignets ankylosés mais l'atteinte des doigts est surtout faite de désaxation sans lyse des extrémités osseuses. Les coudes, les épaules, les genoux, les pieds sont tuméfiés et enraidis. Il existe une coxite bilatérale. La malade est subfébrile, T.A. 12 - 7, amaigrie. Elle reçoit 300 mg de nivaquine ; depuis quelques mois; V.S. : 38 - 67, latex 1/2560, W.R. 1/256. On retrouve de nombreuses cellules B. Bilan rénal normal. B.W. négatif.

En janvier 1962 on fera pratiquer une arthrodèse des doigts de la main gauche. En mars 62 on entreprend une cure d'or associée à des injections d'ACTH, mais intolérance cutanée à l'ACTH. La malade est équilibrée par 900 mg de plaquenil que l'on a substitué à la nivaquine. Elle recevra sans ennuis une 2ème cure d'or. Elle souffre peu, sa V.S. est aux alentours de 30. Au total il s'agit d'une P.C.E. invalidante (III), peu évolutive, qui présenta fortuitement des cellules B.

4ème Observation

Madame GEN... Velia. La P.C.E. débute à 36 ans en 1929. Très progressivement par une atteinte du poignet et de la main droite, mais en un an la plupart des articulations seront frappées. Plusieurs cures d'or. En 1942, 13 ans après le début, lors de sa ménopause, les désaxations des doigts apparaissent. Elle entre dans le Service en 1951 au décours d'une tentative de suicide, contemporaine d'une poussée évolutive sévère. L'aspect est celui d'une P.C.E. banale, on retrouve un nodule cubital droit. V.S. : 50 - 67, B.W. négatif, gonoréaction +. On entreprend la corticothérapie qui sera poursuivie jusqu'à ce jour (13 ans) à des doses équivalentes à 10 mg de cortancyl. La malade sera suivie de loin en loin. Elle est hospitalisée en juin 56 (et on découvre un tassement de L4) et en janvier 1959. Elle présente alors un faciès cushinghoïde, mais on remarque un petit placard érythémateux de l'aile gauche du nez. La P.C.E. a frappé la plupart des articulations. A la main, les carpes sont fusionnés, mais les doigts présentent surtout des désaxations. La T.A. est à 20 - 10. V.S. 29 - 64, N.F.S. : 4,2 M G.R., 9.100 G.B., 67 P.N., latex 1/640, W.R. 1/128; B.W. négatif; H.M. = 10.600, L.M. 1440. A deux reprises, fin janvier 59, on retrouve de rares images du type B et de nombreux corps libres. Haserick négatif. On associe la nivaquine 200 mg au cortancyl 15 mg. La malade sera revue en juillet 59 (pas de cellules à inclusions), en mars 61 et en avril 63. 4 ans après la première découverte, on note de nombreuses cellules B (4 %). Le traitement n'a pourtant pas été changé. Haserick négatif.

La malade âgée de 70 ans est très handicapée (III). L'atteinte articulaire s'est peu modifiée et elle souffre surtout des genoux. V.S. : 37 - 74. H.M. 15.300, urée 0,55 (mais T.A. = 20 - 10).

Au total, P.C.E. ancienne évoluant depuis 34 ans, qui présente depuis 4 ans des cellules B, une hypertension et de petits signes rénaux d'interprétation difficile vu l'âge (70 ans). La corticothérapie prolongée et le plaquenil n'ont pas empêché de découvrir, à 2 reprises, des cellules B.

6ème Observation

Madame LAR... Germaine. La maladie débute à 34 ans par une atteinte métatarso-phalangienne du pied droit. L'évolution fera se succéder 16 ans durant des monoarthrites des 2 pieds et des genoux. En 1949 à 50 ans, 6 ans après la ménopause, survient une grande poussée polyarticulaire, qui est bien influencée par une première cure d'or. Deux autres lui succèdent en 1955. On entreprend la corticothérapie (10 à 16 mg de cortancyl ou équivalent). Elle entre en nov. 58. Les mains sont typiques, avec désaxation cubitale. A la radiographie, lyse marquée des poignets et des M.P. et I.P.P. Les coudes, les genoux, les chevilles, sont enraidies. On retrouve une coxite bilatérale avancée, avec nécrose de la

tête au pôle supérieur, une lyse osseuse au niveau des métatarso-phalangiennes. L'état général est bon, l'examen négatif par ailleurs. B.W. négatif, V.S. 37 - 70, N.F.S. : 4,6 M. G.R., 8.200 G.B., 67 P.N., latex 1/160, W.R. 1/32. En novembre 58, la recherche de la cellule L.E. est négative. On retrouve des corps libres et des rosettes en décembre, de nombreuses cellules B en février 59, mais elles seraient rares en juin. Haserick négatif. V.S. : 30 - 56, 10.200 G.B. et 71 P.N. urée 0,26, H.M. 4.800, van Slyke 61 ml. Hypo γ globulinémie inexpliquée à 6 %. Après 9 mois d'hospitalisation elle sort améliorée, recevant toujours corticothérapie et plaquenil. En sept. 61 elle est équilibrée. Mais on devait apprendre son décès à 62 ans après 28 ans d'évolution.

Au total il s'agit d'une P.C.E. typique. Les cellules B furent retrouvées à l'occasion d'un examen systématique. La malade était hypertendue et présentait des petits signes rénaux.

7ème Observation

Madame LES... Constance. La P.C.E. débute à 49 ans en 1952 par une atteinte des mains, puis se généralise. 2 cures d'or sans résultats. En 1958, on entreprend la corticothérapie à l'occasion d'une poussée aiguë polyarticulaire. Elle entre dans le Service en janvier 59, recevant 10 mg de cortancyl. Les mains sont déformées, il existe un coup de vent cubital, poignets, coudes, épaules, genoux sont enraidis. Il existe une coxite droite. L'examen général ne retrouve qu'une discrète alopécie, un état subfébrile. B.W. négatif, V.S. : 25 - 52, W.R. 1/128, latex 1/1200, N.F. : 4,8 M. G.R., 11.000 G.B., 84 P.N. Deux recherches de cellules L.E., devaient montrer chez cette malade présentant un tableau typique de P.C.E., de rares cellules B. La malade a été perdue de vue.

8ème Observation

Madame LU... Marguerite a vu sa maladie débuter en 1941 à 32 ans, de manière brutale, mais asymétrique, par la M.P. du pouce gauche. 6 mois plus tard, la M.P. du pouce droit, puis le poignet droit, les I.P.P. et M.P. de la main droite. Une 1ère cure d'or peu efficace entraîne une sensation de prurit. 3 ans plus tard, 2ème cure aurique bien supportée à l'occasion d'une 2ème poussée. 5 autres cures suivront à l'occasion de poussées qui finissent par frapper la plupart des articulations périphériques. Puis l'évolution se stabilisera. A 47 ans on pratique une hystérectomie; nouvelle poussée l'année suivante avec coxite gauche. Elle entre dans le Service en mars 59, à 50 ans. Aux mains, l'at-

teinte lytique intéresse surtout le poignet, tandis que les doigts sont seulement désaxés. Les coudes, les épaules, la hanche gauche, les genoux, les pieds, sont enraidis. L'examen général est normal. B.W. négatif, V.S. à 26 - 56, latex 1/1200, W.R. 1/128, 4,8 M. G.R., 8.000 G.B., 61 P.N. Bilan rénal normal. La recherche de la cellule L.E. devait montrer de rares images du type B. On entreprend un traitement par la chloroquine 300 mg/jour qui sera arrêté peu après. En juin 60 nouvelle poussée. Elle reconsulte et on lui prescrit 5 mg de cortancyl et 300 mg de nivaquine. En sept. 60 elle est hospitalisée pour la 2ème fois. Même bilan clinique. V.S. à 36 - 68. On retrouve 2 fois de rares images du type B. On prescrit du plaquenil 600 mg. La malade sera revue en mars 63, très peu valide du fait de la coxite (III). On retrouvera quelques rares images du type A.

Il s'agit donc d'une P.C.E. classique évoluant depuis 22 ans à sérologie positive. Les cellules du type B ont été retrouvées après 18 ans d'évolution chez une malade dont la V.S. était peu accélérée. On devait les retrouver 1 an plus tard malgré la prise de nivaquine.

9ème Observation

Monsieur GRI... Marcel. Début polyarticulaire et symétrique, très progressif en 1957 à 52 ans, chez un malade présentant de longue date un syndrome de Raynaud. Nouvelle poussée aiguë l'année suivante puis état stationnaire. Il entre dans le Service en juillet 1961, à 56 ans en bon état général mais subfébrile. Les mains présentent un léger coup de vent cubital, avec aspect sclérodermoïde des doigts, l'aspect est très inflammatoire; à la radiographie on retrouve une porose en bande, de discrets pincements des interlignes M.P. et du carpe (stade synovial à peine dépassé), coudes, épaules, chevilles sont enraidis. Il existe une dorsarthrose mais les sacro-iliaques sont normales. La V.S. est à 24 - 57 (il reçoit de la butazolidine : 1 g/semaine), N.F.S. 4,8 M. G.R., 8.600 G.B., 67 P.N. Latex 1/2560, W.R. 1/256. On retrouve de nombreuses inclusions type B, Haserick négatif. On ajoute du plaquenil 300 mg à la butazolidine. Il sera revu jusqu'en décembre 62, toujours subfébrile mais en bon état général. V.S. 29 - 59, latex 1/80.000, W.R. 1/512, N.F.S. 5,1 M. G.R., 9.200 G.B., 78 P.N., on retrouve de rares cellules "B".

Au total, P.C.E. proche d'une collagénose, car très inflammatoire et peu lytique, qui tourne court après un début aigu. Persistance des cellules B, sérologie très positive.

10ème Observation

Monsieur KEL... Mohamed. Début en 1956 à 14 ans, polyarticulaire et fébrile (pieds, chevilles, genoux, et 1 mois plus tard les mains) Ensuite les crises se répétant, moins aiguës, 2 ans après le début les mains se déforment. Il consulte en 1960 dans le Service de Monsieur le Docteur LIEVRE où l'on retrouve des cellules de Hargraves. Il sort avec une prescription de Nivaquine. Il entre dans le Service en août 1961. Il souffre peu, les mains sont celles d'une P.C.E., mais si le carpe est très lysé, M.P. et I.P.P. sont peu touchées, coudes, épaules, hanches, genoux, paraissent normaux. La radiographie des pieds montre une fusion des os du tarse et une disparition de l'interligne tarso-métatarsien. Les M.P. sont peu touchées. Les sacro-iliaques sont normales. L'examen général retrouve une discrète splénomégalie. V.S. 37, B.W. et W.R. négatifs, N.F.S. 4,1 M. G.R., 3.900 G.B., 71 P.N. Sur 4 recherches on retrouve deux fois des cellules B et 2 autres fois des corps libres.

Au total, P.C.E. infantile à début aigu, lytique, à sérologie négative, chez laquelle on découvre de rares cellules B alors qu'elle est peu évolutive. Le malade n'a pas été revu.

11ème Observation

Madame JAN... Françoise. Début symétrique à 49 ans, en 1958, au moment de la ménopause par une atteinte des deux mains et des coudes. On entreprend d'emblée la corticothérapie. Nouvelle poussée cependant en 1959 et 60. Elle entre dans le Service en nov. 60, 2 ans après le début. Les poignets, les M.P. et I.P.P. sont tuméfiés. A la radiographie, on note à leur niveau une porose marquée et quelques érosions. Les coudes, les genoux, les chevilles sont tuméfiés. L'examen général ne retrouve qu'un discret état fébrile. La V.S. : 64 - 99, B.W. négatif, N.F.S. 4,4 M. G.R., 5.600 G.B., P.N. 56, latex 1/640, Waaler-Rose 1/64. A deux reprises, sur 6 recherches échelonnées de nov. 60 à mars 61, on retrouve des cellules B. Le W.R. est négatif en hanvier 1961, date à laquelle on retrouve des cellules B. V.S. à 94. Une atrophie linguale, avec langue rouge vernissée, un fer sérique bas à 45 γ feront rechercher et découvrir un ulcus juxta-pylorique (transfusions avec nette amélioration). On continuera cependant de fortes doses de cortancyl (8 mg). La malade sera revue régulièrement. En octobre 61 elle présente une hépatite jugée post-tranfusionnelle (?). En décembre elle va bien mais sa V.S. est à 78 et elle présente une hyper γ globulinémie; latex 1/2560, W.R. 1/128; en juillet 62 recherche de cellules L.E. négative.

Au total, P.C.E. très évolutive, sérologie variable mais sans doute positive. Les cellules B retrouvées alors que la malade prenait des corticoïdes semblent avoir disparu.

12 ème Observation

Madame SEE... Louise. Début à 74 ans, polyarticulaire par les épaules, les poignets, M.P., genoux, chevilles. La P.C.E. évolue par poussées rapprochées, mal contrôlées par une corticothérapie épisodique. La malade est hospitalisée en juin 59 dans le Service de Monsieur le Professeur de SEZE. V.S. à 76. Les genoux sont déjà ankylosés, les mains sont tuméfiées. On retrouvera en juin et sept. 59 des cellules de Hargraves. On ne retrouve ni diminution de la β_1 A, ni anticorps anti-D.N.A., ni antinucléoprotéines. Elle reçoit du cortancyl 15 mg. Elle entre dans le Service en juin 1961, apparemment peu évolutive, mais très handicapée par l'atteinte des genoux. Les mains sont peu déformées. Il n'y a pas de coup de vent cubital. A la radiographie, on retrouve pincement et érosions discrètes des M.P. et I.P.P. et des carpes. Les coudes, les épaules et surtout genoux et chevilles sont ankylosées. La malade est subfébrile, V.S. à 36 (reçoit 5 mg de cortancyl), N.F.S. 4,6 M. G.R., 7.200 G.B., 66 P.N., latex et Waaler Rose et B.W. varieront au cours de l'évolution (cf). On retrouvera à deux reprises des inclusions B. Les recherches des anticorps anti-nucléaires sera négative.

Cette malade, présentant une P.C.E. devenue peu évolutive, et qui présente de petites lyses articulaires, est surtout handicapée sur le plan fonctionnel. Elle n'a pas été revue.

Remarquons que le phénomène L.E. put être suivi durant 2 ans, et notons les variations du Waaler Rose et du B.W.

13 observations discutables à des degrés divers.

1ère Observation

Mme CLE... Marthe. Début à 33 ans en 1940 par une gêne modérée de la main droite. Très progressivement les déformations de la P.C.E. apparaîtront. En 1942, arthrite du genou gauche, en 1947 du genou droit et, 9 ans après le début, en 1949, poussée polyarticulaire franche frappant les poignets, les mains, les deux genoux. Les poussées se succèdent ensuite, intéressant la plupart des articulations périphériques. Elle entre dans le Service en 1959, recevant 2 mg de Dexamethasone, 19 ans après le début, âgée de 52 ans . Elle a présenté un épanchement pleural bilatéral en 1957. Les doigts sont en déviation cubitale. A la radiographie, synostose du carpe et luxations phalangiennes. Coudes et épaules sont bloqués avec grosses lésions d'arthrite à la radiographie. Genoux et chevilles sont enraidis. Il existe un syndrome de Cushing. La T.A. est à 18 - 11. La malade vient de présenter une aphasie transitoire. V.S. 105, N.F.S. : 4 M. G.R. , 70 P.N., 6 P.E., latex 1/64, Waaler Rose 1/1200. On découvre de rares cellules du type "B"; urée 0,50. Petite albuminurie.

On remplace dexamethasone par triamcinolone et on y ajoute 300 mg de chloroquine. L'évolution sera favorable, du moins immédiatement. La malade n'a pas été revue depuis mai 60.

Faute de recul, nous ne pouvons affirmer qu'il s'agit bien là d'une P.C.E. à cellules L.E.

2ème Observation

Mme LEQ... Marguerite . Début polyarthralgique en 1935, à 41 ans, au décours d'accidents dentaires. Sédation rapide. 12 ans plus tard, en 1947, apparaît une nouvelle poussée intéressant les mains et les pieds. Une cure d'or interrompue du fait d'intolérance cutanée. En 1953 les doigts sont déjà légèrement déviés. 2 autres cures d'or seront bien supportées. En 1956 arthrite purulente du genou gauche, traitée par la pénicilline. Très handicapée, la malade entre dans le Service le 3 juin 1957. A l'examen, la main est en "lorgnette", à la radiographie on note d'importantes lyses du carpe fusionné, et des M.F. et I.F.P. ; coudes, épaules, genoux et pieds sont enraidis. Il existe une coxite bilatérale d'apparition récente. La T.A. est à 16 - 8. Rien d'autre d'anormal à l'examen clinique. La malade reçoit 15 mg de prednisone. V.S. à 30, N.F.S. : 4,7 M. G.R., 11.200 G.B., 70 P.N. On devait retrouver une fois des cellules du type B. La malade a été perdue de vue; on devait apprendre son décès à 62 ans.

3ème Observation

Madame PIC.. Madeleine. Début à 49 ans, peu avant sa ménopause, en 1936. Très progressivement seront frappés les chevilles, les genoux, les hanches, les épaules, les poignets; les mains seront frappées en dernier. Elle entre dans le Service en juin 1956. Les doigts sont en déviation cubitale, les poignets tuméfiés. A la radiographie les os du carpe sont fusionnés mais il n'y a que peu de lésions I.P.P. et M.P. Coudes, épaules, hanche droite, genoux et pieds sont enraidis et douloureux. Une cure d'or est bien supportée. La malade est revue en 1961, à 74 ans. L'atteinte articulaire a progressé notamment au niveau de la hanche droite, mais les I.P.P. et M.P. sont toujours relativement respectées. T.A. 14 - 7. Examen général négatif. L'aspect est celui d'une grande P.C.E. très invalidante. Elle reçoit 300 mg de gentisate de chloroquine. V.S. à 64, N.F.S.: 4,7 M. G.R., 7.800 G.B., P.N. 74, P.E. 6, latex 1/320, W.R. 1/32. Sur 3 recherches en juin 1961 on ne retrouve qu'une fois de rares cellules "B". Elle sortira du Service avec le même traitement. Nous avons eu de ses nouvelles. Elle est confinée au lit du fait de sa P.C.E. et d'une cataracte (sénile ?).

4ème Observation

Madame DAU... Guitta. Début en 1946 à 38 ans, 4 mois après une hystérectomie pour fibrome, par des arthralgies des 2 chevilles et des 2 genoux. Les premières modifications objectives n'apparaîtront que 2 ans plus tard à leur niveau, puis aux mains, coudes et épaules. En juin 48 elle reçoit une 1ère cure d'or bien supportée, avec bon effet, mais elle présente une stomatite au début d'une 2ème cure en 1949. A l'occasion de poussées articulaires on lui prescrira en 1952 des sels de cuivre (intolérance cutanée) puis une cure d'or en suppositoires : 2ème intolérance. En 1953, une cure identique est bien supportée. En 1955 on met en route une corticothérapie épisodique. En 1956, 3ème intolérance à l'or et œdème de Quincke après administration de pénicilline. Elle entre dans le Service en février 1957. Elle n'a pas de traitement depuis 2 mois. Les mains et les poignets sont enraidis. A la radiographie on retrouve une discrète porose, un pincement net, et de petites érosions des M.P. des I.P.P. et du carpe. Coudes, épaules, genoux et chevilles sont enraidis. L'examen général est négatif, mises à part de discrètes adénopathies axillaires et inguinales. V.S. 49 - 75, N.F.S.: 4,1 M. G.R., 11.800 G.B., 73 P.N. Réaction de Nana Svartz + (positive). On retrouve des cellules à inclusions d'un type B peu achevé. 1 test de Thorn à l'A.C.T.H. est suivi d'une éruption prurigineuse des membres supérieurs. Depuis 1957 la malade est suivie en ville et reçoit 10 mg de triamcinolone. En avril 1963 l'aspect est celui d'une P.C.E.

"synoviale". Aux mains, les déformations minimes sont facilement réductibles. Elle souffre peu grâce au corticoïde. V.S. : 10 - 27, latex et Waaler Rose négatifs. 15.700 G.B. La recherche de cellules L.E. est négative (pas même de corps libres !), aussi n'avons nous pas pu classer cette malade dans le groupe précédent.

5ème Observation

Monsieur SPR... Jacques. Début en 1952 à 51 ans par des arthrites de la cheville gauche, du genou gauche, du pied droit; puis poignets, épaules, coudes sont frappés à leur tour. Une cure corticoïde est entreprise, elle n'empêche pas les poussées, et le malade est vu en 1959, 7 ans après le début alors qu'il reçoit 1,5 mg de dexamethasone. Les mains sont enraidies. A la radiographie on note : pincement, porose, érosions et géodes du carpe, des M.P. et des I.P.P. Coudes, épaules, genoux, chevilles, pieds sont également frappés et les métatarso-phalangiennes sont le siège de lésions lytiques. On retrouve des nodosités cubitales. V.S. à 61 - 90. N.F.S. : 5,05 M. G.R., 4.600 G.B., 33 P.N. et 2 P.E. Le malade sera revu un an plus tard en juillet 1960. Latex 1/2560, V.S. 51 - 89. On retrouve de rares cellules à inclusions d'un type peu achevé. Son devenir n'est pas connu.

6ème Observation

Monsieur RA... Heinrich. Début en 1937 à 48 ans par une artérite des 2 pieds; en un an prise successive de la plupart des articulations périphériques. Une cure d'or. Puis une longue période d'accalmie, marquée par de petits épisodes douloureux articulaires, durera 16 ans. A partir de 1953, quelques poussées frustes se succèderont. Lorsqu'il entre dans le Service en 1957, il reçoit 5 mg de prednisone. L'aspect est celui d'une P.C.E. ancienne invalidante. La radiographie des mains montre une porose marquée, un pincement des interlignes, de multiples géodes et érosions (et l'aspect s'est notablement aggravé en 2 ans). Coudes, épaules, genoux, chevilles, tarse (avec pied creux), orteils (en marteau) sont frappés. On retrouve 3 nodules cubitaux, une fibrose pulmonaire (pourtant la réaction de N. Svartz est négative). V.S. 38 - 64, N.F.S. : 4,5 M. G.R., 5.600 G.B., 70 + 2. On retrouve à deux reprises des corps libres et une fois quelques inclusions d'un type B peu achevé. Le malade sera régulièrement suivi et allait bien en juin 62 (triamcinolone 4 mg et quinercyl 300 mg) mais la cellule L.E. n'a pas été recherchée. V.S. à 45 - 81.

7ème Observation

Madame GER... Yvonne. Début en 1957 à 64 ans par une arthrite de la cheville gauche. En décembre épaules et mains sont frappées et un syndrome de Raynaud apparaît. L'atteinte se généralise en 1958. Elle entre dans le Service en juin 1959. Les mains sont discrètement tuméfiées et enraidies et à la radiographie (après 2 ans d'évolution) on retrouve une porose en bande et de petites érosions des M.P. Coudes, épaules, genoux et chevilles sont discrètement touchés. La hanche droite est discrètement limitée et douloureuse. V.S. 55 - 91, N.F.S. : 4,2 M. G.R., 6.200 G.B., 70 P.N. Latex 1/640, Van Slyke 33 ml, H.M. 3.500. On retrouve quelques rares images du type B. La malade ne sera revue qu'en 1963, à 70 ans. L'aspect est celui d'une P.C.E. encore peu invalidante. La recherche de la cellule L.E. n'a pu être pratiquée.

8ème Observation

Madame HUG... Marie. Début à 62 ans en 1957, par les mains et les pieds; la corticothérapie est entreprise d'emblée. La malade est vue en 1960. Les articulations des mains (M.P., I.P.P.), les poignets, les coudes, les épaules, les genoux sont douloureux à la mobilisation, mais non limités. La radiographie des mains retrouve une porose en bande, un pincement des interlignes carpiens. La malade présente de discrets œdèmes des membres inférieurs qui cèderont à une cure de digitaline. T.A. : 14 - 7. Elle reçoit 6 mg de methyl prednisolone. V.S. : 70 - 110, N.F.S. 3,9 M. G.R., 9.200 G.B., 70 P.N. On ne retrouve que de rares cellules B peu typiques.

La malade sera revue en 1961. Elle va bien grâce au traitement.

9ème Observation

Madame POR... Louise. Début juillet 1958 à 56 ans, polyarthralgique, mais intéressant surtout les mains; corticothérapie d'emblée, mais elle l'aura arrêtée depuis 2 mois lorsqu'elle entre dans le Service en février 1959. Les mains, les poignets sont légèrement tuméfiés et enraidis mais la radiographie est normale. Le reste de l'examen est normal. V.S. 24 - 52, latex 1/640, W. Rose 1/32, N.F.S. : 4,1 M. G.R., 5.600 G.B., 62 P.N. On retrouve des cellules "B". La malade sera revue 18 mois plus tard en septembre 60 alors qu'elle reçoit 200 mg de chloroquine. Mais on n'a pas recherché la cellule L.E. et la malade n'a pas été revue. Le manque de recul nous empêche de classer cette P.C.E. à Waaler Rose précocement positif.

10ème Observation

Madame MOR... Pierrette. Début à 22 ans en 1959 par une arthrite des M.P. et des I.P.P. des 2 mains et, 6 mois après, les épaules seront atteintes. Une grossesse pendant laquelle la P.C.E. s'aggrave. Rémission après l'accouchement (8 avril 1960). Mais une nouvelle poussée survient et, finalement elle entre dans le Service en janvier 1963 n'ayant pas de traitement depuis 2 mois. La malade est amaigrie et asthénique. Les poignets sont légèrement tuméfiés, les autres articulations sont seulement douloureuses à la mobilisation (coudes, épaules, genoux, chevilles, pieds). On retrouve quelques petits ganglions axillaires, elle n'est pas fébrile. A la radiographie des mains on note une porose en bande et des pincements des M.P. et des I.P.P. V.S. à 84 - 96, N.F. : 3,9 M. G.R., 9.000 G.B., 77 P.N., 3 P.E. Hypergamma globulinémie : 28 %. Fonctions rénales normales. Latex 1/320, Waaler Rose 1/128. On ne retrouve que de rares inclusions "B" peu typiques.

La malade sortira recevant 800 mg d'hydroxychloroquine. Il est trop tôt pour conclure.

11ème Observation

Madame SEU... Pauline. Début brutal en 1957 à 65 ans après une rhino-pharyngite, par les mains et les genoux. Très vite la polyarthrite se généralise. A son entrée, en sept. 57, on constate une tuméfaction des poignets, une nette porose en bande des mains. V.S. 42, Waaler Rose négatif. Pas de cellules à inclusions.

En novembre, V.S. à 95, W.R. 1/128, N.F.S. : 4. M. G.R., 14.600 G.B., 90 P.N. On retrouve des corps libres. En décembre éruption urticarienne rapportée à une intolérance au sonéryl. On constate peu après un foyer pulmonaire de la base droite. V.S. à 113. En février 1958 elle est subfébrile; V.S. à 142, W.R. 1/128, quelques corps libres. On lui prescrit 25 mg de prednisone. L'état général et local s'améliorent. Mais en juin 58 nouvelle poussée avec température à 38°5, V.S. à 61, latex 1/2500, W.R. 1/128. On retrouve de nombreux corps libres (cf). Haserick négatif. L'amaigrissement est maintenant de 12 kg. Malgré la corticothérapie: 25 mg de prednisone, l'état général est peu influencé. La V.S. reste aux alentours de 100. Les bilans rénaux sont peu perturbés: urée 0,25, H.M. 5.500. De nouvelles N.F. retrouvent : 3,9 M. G.R., 13.200 G.B., 72 + 1 (anémie qui s'est installée avec la poussée), protidémie 80 g., 29 % γ globulines, ASLO 320 unités.

La malade recevra 8 perfusions de sang avec bon effet sur l'état général, mais la fièvre persiste. En nov. 59 on prescrit 400 mg de chloroquine. C'est à partir de ce moment là que l'état général s'améliore. En janvier 59, 3 mois après la dernière transfusion, s'installe un ictère

fruste, très probablement post-transfusionnel. A partir de cette époque, l'état général s'améliorera. La fièvre diminue, la courbe pondérale se relève. On peut ramener la dose de prednisone à 15 mg en sept. 59. Mais la malade sera revue pour la dernière fois en mai 60. V.S. à 32.

Bien que l'histoire soit celle d'une collagénose, la discrétion du phénomène L.E. ne permet pas de conclusion certaine.

12ème Observation

Monsieur TAI... Antoine, présente depuis 13 ans des polyarthralgies lorsqu'il entre dans le Service à 47 ans. Le 7.1.59 l'examen clinique retrouve une discrète tuméfaction des M.P. de la main droite, et une synovite du genou droit. Les radiographies sont normales. Le reste de l'examen est normal. V.S. à 19, 5,1 M. G.R., 7.000 G.B., 66 P.N. Latex et Waaler Rose négatifs. Uricémie 58 mg. Le 17.1.59 on devait retrouver quelques inclusions du type P.C.E. mais le devenir manque et on ne peut affirmer qu'il s'agisse d'une P.C.E. à cellules L.E. ou d'un lupus au début.

Il en est de même de :

13ème Observation

Madame MER... Marie présente une monoarthrite du genou droit, évoluant depuis 3 ans lorsqu'elle entre dans le Service à 59 ans, en oct. 1959. Le reste de l'examen est négatif. V.S. à 42 - 70, N.F.S. 4,2 G.R., 9.000 G.R., 72 + 2 P.N. La ponction du genou ramène un liquide contenant 25.000 éléments, dont 90 % de polys. La biopsie (juillet 59) note :"un important épaississement de l'ensemble de la synoviale portant plus sur la couche endothéliale qu'endothéliale. Cette couche sous endothéliale contient des vaisseaux nombreux et dilatés, des formations lymphoïdes et un infiltrat diffus lympho-plasmocytaire comportant d'assez nombreux éosinos. Cette image n'est pas absolument caractéristique de la P.C.E., elle ne s'oppose pas au diagnostic."

On devait retrouver une fois de rares cellules B peu achevées. Peu après on notait une intolérance aurique. La malade a été perdue de vue.

3 cas aux frontières de la P.A.N.

Monsieur POM... Henri

Début à l'âge de 31 ans en 1952 par des arthralgies intéressant les articulations des deux membres supérieurs (épaules, coudes, poignets). Quelques mois après, les phénomènes articulaires intéressent genoux, hanches, pieds, gardant un caractère bilatéral et symétrique. Le malade est mineur de fond, dans une mine de tungstène. Petit à petit les articulations frappées s'enraidissent. Aux salicylés fait suite, en 1950, une cure d'or bien supportée mais inefficace. En juillet 1954 on constate dans le Service une tuméfaction des I.P.P. et des M.P. des deux mains, une limitation du poignet droit et de l'épaule gauche, une atteinte des temporo-maxillaires. V.S. : 39 - 66. Une nouvelle série d'or entraîne une amélioration de 3 mois. En 1955 on remarque pour la première fois une image miliaire pulmonaire. Le malade est hospitalisé dans le Service le 12.6.56 à l'occasion d'une poussée aiguë. Il a maigri de 5 kg, il est grabataire du fait des douleurs articulaires. Aux mains, les M.P. et les I.P.P., les poignets, sont discrètement tuméfiés, les doigts en déviation cubitale. Les coudes, les épaules, les hanches, les genoux, les pieds sont également frappés. A la radiographie on ne retrouve qu'une porose, et de minimes pincements articulaires; sacro-iliaques normales. A l'examen général on note de petits ganglions inguinaux et axillaires, une splénomégalie, des nodules des coudes, des genoux, des arcades sourcillières, des ulcérations sacrées et talonnières. La V.S. est à 122. N.F.S. 3,8 M. G.R., 8.600 G.B., 71 P.N., 1 P.E. Il existe une image miliaire pulmonaire à petits grains. On retrouve des cellules "B" achevées. Haserick négatif. Réaction de N. Svartz positive. Le malade est très amélioré par la prednisone (30 mg), escarres et nodules disparaissent. On retrouve des cellules B en octobre 56. En nov. diverses interventions correctrices sont tentées sur les mains. Une nouvelle poussée survient en février 57, avec arthralgies très vives, considérable aggravation des signes radiologiques au niveau des mains, nodules cubitaux et bulle de la pulpe du pouce droit. V.S. à 33 (malgré 30 mg de cortancyl), N.F.S.: 5,5 M. G.R., 17.800 G.B., 73 P.N., 1 P.E., H.M. 112.000, L.M. 20.000; urée 0,35, P.S.P. 45 %. On retrouve des cellules B. La corticothérapie est renforcée et en mai et juillet on ne retrouve que de rares inclusions. H.M. 44.000. A ce moment apparaissent des douleurs vives à type de brûlures de la plante des pieds. En nov. 57 intolérance cutanée à l'ACTH. En déc. 57 la V.S. est à 15. L'évolution semble stabilisée. La recherche des cellules L.E. est négative. Par contre, on retrouve des troubles trophiques et une hypoesthésie dans le territoire des deux S.P.E. En février 58, on ne constate toujours pas de cel-

lules L.E., mais on note des paresthésies et un déficit sensitif et moteur au niveau du territoire C7 à la main. Ce que confirme l'examen électrique. La biopsie du mollet montre des signes de vascularite (cf.). Malgré l'adjonction de chloroquine, l'état général s'aggrave. Décès brutal le 7.6.58.

La vérification devait permettre d'authentifier la silicose, mais n'a pas retrouvé de stigmates de L.E.D. (ni de P.A.N. typique) même au niveau du rein. Il s'agit d'une P.C.E. sévère, très évolutive à sérologie positive, proche de la P.A.N.. La cellule L.E. disparut malgré l'aggravation clinique.

Monsieur RUB..., Raphaël.

Egalement mineur dans une mine de tungstène. Début à 34 ans en avril 59 par des arthralgies frappant la plupart des articulations périphériques avec impotence marquée. L'état général s'altère malgré la prise de cortancyl et le malade entre dans le Service le 6 août 1959. Il a maigri de 20 kg., présente des escarres sacrées. Il est immobilisé dans son lit par ses douleurs. Ses doigts, ses poignets sont immobilisés. Les épaules, les genoux enraidis, les chevilles tuméfiées. Il existe une image miliaire à petits grains, mais le reste de l'examen général est normal. V.S. à 124, 4,2 M. G.R., 21.800 G.B., 86 + 3 P.N. Latex 1/760. Grâce à l'hydrocortisone (75 mg I.V.) et 20 mg de prednisone, on obtient une notable amélioration fonctionnelle. Les escarres guérissent. Une nouvelle poussée survient en sept. 59 et on doit administrer 35 mg de prednisone. En oct. 59 une biopsie pulmonaire retrouvait des lésions évoquant un poumon rhumatoïde mais ne permettait pas de retenir la silicose. Il sort du Service en bon état général en décembre 59. Il revient en février 60, en poussée arthralgique. L'état articulaire s'est notablement aggravé. On note une déviation cubitale des doigts, mais à la radiographie une porose avec discret pincement articulaire sans érosions. Sacro-iliaques normales. On note une éruption érythémato-papuleuse aux extrémités des membres témoignant d'une vascularite qu'une biopsie devait confirmer (cf.). C'est à cette époque alors qu'il reçoit 300 mg de chloroquine et 15 mg de prednisone, V.S. à 112, N.F.: 4,7 M. G.R., 22.600 G.B., 96 P.N., que l'on retrouve de rares cellules à inclusions peu lysées. L'examen sera négatif en juin. L'état général s'améliore lentement, on ne retrouve aucun signe de névrite; urée à 0,56, Van Slyke 47 ml, H.M. 1000. Une radiographie gastrique retrouve en juin un ulcus. Il sort le 30.6. Il devait décéder d'hématémèse le 1er nov. 1960.

Au total, P.C.E. très évolutive, seules les lésions histologiques ont pu faire évoquer la P.A.N. Les manifestations cutanées étaient proches de celles du L.E.D.

Madame DUM... Jacqueline présente un diabète sévère apparu à l'âge de 12 ans et réclamant des doses d'insuline d'environ 100 U. A 17 ans on découvre un infiltrat pulmonaire du sommet gauche considéré et traité comme tuberculeux. La P.C.E. débute à 20 ans en 1960 par les M.P. des deux mains. Une cure d'or incomplète est bien supportée. Fin 1961, nouvelle poussée polyarticulaire cette fois. Elle entre le 17.1.62, 2 ans après le début de la P.C.E. : les M.P., les I.P.P., les poignets sont enraidis et tuméfiés, les coudes, les épaules également. Les genoux sont enraidis en flexion. A la radiographie, pincement et porose des M.P. et des I.P.P., quelques érosions du carpe. La T.A. : 12 - 8. La rate est palpable. On a noté un ganglion épitrochléen et une amyotrophie des deux cuisses. La malade ne reçoit que des salicylés : V.S. à 22, N.F.S. : 5,3 M. G.R., 5.400 G.B., 61 P.N. + 17 P.E. Latex 1/50.000, W.R. 1.1024, B.W. négatif, protides 76 g. α globulines à 22 %, β 1 A normales, urée 0,20, Van Slyke 48 ml, 51.000 H.M. On retrouve des cellules du type "B". Le diagnostic hésite entre L.E.D., P.A.N. ou polymyosite. En mai 1962, la N.F.S. : 4,7 M. G.R., 3.600 G.B., 65 P.N., 2 P.E.. La malade sortira en juin 62 et reviendra en août. Toujours dans le même état. L'affection semble peu évolutive. Ne recevait que des salicylés, sa V.S. est autour de 20. On retrouve des cellules "B". Un E.M.G. retrouve au niveau des 2 jambes : "une dénervation partielle étendue, beaucoup plus proche de ce qu'on voit dans les multinévrites de la P.C.E. que de la P.A.N. ou des myopathies cortisoniques. La biopsie deltoïdienne et rénale (cf.) devant faire pencher la balance en faveur de la P.A.N., devant cette collagénose intriquée.

2 cas aux frontières des dermato-myosites

Madame BAL... Joséphine

La malade présentait depuis l'enfance un syndrome de Raynaud. A 37 ans, en 1946, survient, 7 mois après une F.C., une polyarthrite frappant les chevilles, le poignet droit, l'épaule, le genou gauche. Cet épisode dure 8 mois. En 1948 un état fébrile prolongé amène la découverte d'une cardiopathie congénitale (persistance du canal artériel) et on fait la preuve d'une maladie d'Osler. Elle guérit. L'on pratique peu après une splénectomie pour une raison qui nous échappe. La polyarthrite réapparaît en 1949; pendant 5 ans elle évolue par petites poussées et, à partir de 1956, mains et pieds se déforment. En juillet 1957, apparaît un syndrome de Gougerot Sjögren. Elle entre dans le Service en mars 1958. Les doigts sont fléchis dans la paume et déviés en dedans. Il existe de grosses lésions lytiques du carpe, des M.P. et des I.P.F. Coudes et épaules, genoux et chevilles sont enraidis. Les orteils déviés en dehors. L'examen général est négatif. V.S. à 58, N.F.S. 4,4 M. G.R., 9.600 G.B., 66 P.N., Latex et Waaler Rose sont négatifs. Un traitement orthopédique est entrepris, et on lui prescrit de la chloroquine (300 mg). En octobre 58, alors qu'elle en reçoit depuis 8 mois : V.S. à 22, mais latex 1/2500 et W.R. 1/128. Plus troublantes sont les N.F.S. : 8.200 G.B. et 47 polys le 25.9.58, puis 5.600 G.B. et 32 P.N. le 21.10.58. Le 9.10.58 on retrouve quelques cellules "B". Un mois plus tard elles ont disparu. Mais en décembre 58 on remarque une aréflexie rotulienne et achilléenne , et, en avril 59, s'installe une diminution progressive de la F.M., de topographie rhizomélique. Les biopsies musculaires affirmeraient la myosite parenchymateuse et interstitielle très accentuée. On prescrira de la prednisone. La malade sort du Service en septembre 59 et décèdera l'année suivante.

Il s'agit donc d'une grande P.C.E. La sérologie rhumatoïde a été tardivement positive parallèlement à l'apparition de cellules B et des signes musculaires. La recherche de la cellule L.E. permet ainsi de saisir la "malignisation" de la polyarthrite.

Madame BOU... Louise.

Début à 41 ans en mars 1957 par des arthrites des deux genoux, un œdème du visage. En sept. 57 s'installe une polyarthrite douloureuse frappant la plupart des articulations, et un syndrome de Raynaud. On entreprend la corticothérapie poursuivie durant un an. Début 59 apparaissent un érythème violacé des mains et des doigts, une alopécie, puis le 2 mai, la malade interrompt brutalement la corticothérapie. Une poussée aiguë avec état maniaco-dépressif s'installe. Elle entre dans le Service le 25 mai 1959.

La malade présente une discrète atteinte des M.F. et des I.P.F. des 2 mains, du genou et du coude droits. Un œdème érythémateux couvre le visage, un érythème violacé est visible aux mains et aux pieds. Le reste de l'examen général est normal. V.S. à 98, N.F.S. 3,6 M. G.R., 3.200 G.B., P.N. 35 %, protides : hyper 2 et globulinémie. Waaler Rose et latex négatifs. Urée sanguine 0,35, H.M. 22.000. On retrouve 5 fois sur 24 recherches des cellules "B". Haserick négatif. Bien que la biopsie musculaire peu caractéristique soit compatible avec le diagnostic de L.E.D., l'absence de cellules L.E. typiques fait émettre des réserves sur le diagnostic. Grâce à de hautes doses de corticoïdes, la température redevient normale en 48 heures. Les signes cutanés et les troubles psychiques s'effacent. La leucopénie fait place à une leucocytose : 21.111 avec 88 P.N. La malade sort du Service le 29 août 1959, recevant 8 mg de prednisone. L'évolution ultérieure verra s'affirmer l'atteinte musculaire, qui sera nette en 1961. Il existe une importante diminution de la F.M. des 4 membres à prédominance rhizomélique, surtout nette aux membres inférieurs où l'on retrouve une amyotrophie. Les signes cutanés persistent inchangés, les signes articulaires ont disparu de la scène clinique ! On ne retrouve plus de cellules à inclusions en 1960 et de rares du type A en 1961. La malade devait décéder le 16 juin probablement du fait de troubles de la déglutition.

Cette observation illustre les incertitudes diagnostiques en matière de collagénose. On évoqua la P.C.E., puis le L.E.D. avant que, 3 ans plus tard, l'atteinte musculaire soit manifeste. Mais jamais l'aspect réalisé ne fut celui d'une P.C.E. à cellules L.E. de part l'intensité des signes cutanés !

2 observations sont peut-être des réactions "Hargravoïdes"

Monsieur AR... Emile

Début à 29 ans en 1956 par une oligoarthrite du genou et de la cheville gauche, survenue peu après une angine. Puis, peu de temps après, poignet et I.P.P. de la main gauche sont touchés. Une gonoréaction douteuse fait entreprendre (malgré l'absence d'antécédents) pénicilline et chocs vaccinaux au T.A.B. Le malade est amélioré. Il reçoit une cure aurique, puis une 2ème, interrompue en raison d'intolérance cutanée. Il entre alors dans le Service. Le 7 juillet 1958 on note une atteinte I.P.P. des 2 mains, du poignet gauche, des chevilles et des genoux. Sur la radiographie on note un net pincement articulaire au niveau des genoux, la sacro-iliaque droite est normale, mais la gauche est mal visible. Le reste de l'examen est négatif. V.S. à 17, N.F.S. 4 M. G.R., 11.000 G.B., 83 P.N. Latex et W. Rose négatifs. Sous couvert de pénicilline et d'ACTH on entreprend des chocs au T.A.B. De rares cellules d'un type B à peine achevé seront alors retrouvées, au lendemain du 6ème choc. Un mois plus tard la recherche est négative. Le devenir de ce malade est inconnu. Il est difficile, dans ces conditions, de se prononcer sur la valeur de ces cellules "B". Il est logique d'y voir une fausse réaction lors d'un état d'allergie.

Monsieur VLA... Basile

Début en 1955 à 55 ans par une atteinte symétrique des deux épaules, puis des poignets et des petites articulations des mains. Ensuite la P.C.E. se généralise. En 1956, on note qu'il s'agit d'une acro-polyarthrite de l'homme à forme synoviale. V.S. à 59, N.F.S. 4,6 M. G.R., 8.200 G.B., 66 P.N.. Prednisone 10 mg et or (1 cure) ont un très bel effet. Juin 58 les arthralgies réapparaissent. En sept. 58, un arrêt brusque de la prednisone entraîne une rechute. Lorsqu'il entre dans le Service, le 30.12.58, il souffre de la plupart des articulations périphériques. L'aspect est très inflammatoire. Il existe peu de déformations, mais à la radiographie on note une porose en bande de la main et un aspect micro-géodique du carpe. Les sacro-iliaques sont normales. L'examen général est négatif. La V.S. à 110, N.F.S. : 3,3 M. G.R., 5.800, 45 P.N. + 8 P.E., latex 1/2500, W.R. 1/128. Début janvier 59 on retrouve d'assez nombreuses cellules du type B. Haserick négatif. Pas de signes rénaux, ni cutanés. On essaie un traitement par la chloroquine : 300 mg qui se montrera peu efficace. En mars on retrouve de rares cellules à inclusions. En avril la leucopénie s'affirme, 2,7 M.G.R., 3780 G.B., 42 P.N. + 2 P.E., 140.000 plaquettes. En juil-

let 59 apparaissent des lésions cutanées érythémato-squameuses des avant-bras et des mains, et des pieds. La biopsie cutanée devait faire évoquer une hématodermie. L'évolution ultérieure, à partir de novembre 59 devait le confirmer. En nov. 59, on retrouve une hépato-splénomégalie, la N.F.S. : 2,2 M. G.R., 9.900 G.B., 11 P.N., 52 myéloblastes, 27 normoblastes. La polyarthrite est désormais au 2ème plan bien que la sérologie reste positive : latex 1/640, Waaler Rose 1/32.

Le décès survint le 27 mars 1960 dans un tableau d'érythro-myéloleucose. Faut-il voir ici, plus qu'une coïncidence entre P.C.E. et hémopathie, nous ne le pensons pas. Par contre, les cellules "B" furent retrouvées alors que le malade était leucopénique. Il pouvait s'agir là du début de l'hémopathie, et il ne faudrait voir ici qu'une de ces réactions "Hargravoïdes" comme on en a signalé exceptionnellement au cours des leucoses.

CONCLUSIONS

La recherche du phénomène de Hargraves nous a semblé d'un grand intérêt chez les malades présentant un tableau de Polyarthrite chronique évolutive et mériter de devenir un examen de routine. Il nous paraît que la méthode dite "du caillot dissocié" répond, moyennant quelques modifications de détail, aux critères de sélectivité désirables à condition d'associer recherches directes et indirectes et de répéter les examens. Mais la lecture des lames est délicate et nous avons précisé les critères morphologiques de la cellule L.E.

C'est seulement chez un très petit nombre de malades chez lesquels la polyarthrite est relativement récente, que la double recherche du phénomène de Hargraves et du phénomène d'Haserick est positive. L'étude détaillée de ces cas et notamment des fonctions rénales permettra souvent de mettre en évidence au moins deux manifestations viscérales, suffisantes pour entraîner la conviction qu'il s'agit là de maladies lupiques atypiques avec toutes les réserves qui s'imposent quant au pronostic.

Dans un plus grand nombre de cas, mais de l'ordre de 5 % à 8 % des Polyarthrites chroniques évolutives tout venant, la recherche indirecte est négative. Les recherches directes ne fournissent que rarement des

cellules L.E. typiques, mais bien plus souvent de nombreuses cellules "B" très proches, aux inclusions nucléaires moins nettement homogènes.

Ce groupe nous semble mériter une place à part dans l'ensemble des Polyarthrites chroniques évolutives. Bien que cette étude ne nous ait pas permis de situer le début du phénomène hématologique, la plupart de ces polyarthrites évoluaient depuis plus de 10 ans.

Quelques particularités méritent d'être isolées :

- A la main l'atteinte lytique prédomine au poignet tandis que les doigts sont souvent l'objet de désaxation. La fréquence des coxites nous semble plus grande. De même celle des manifestations cardiovasculaires, notamment de l'hypertension et celle des intolérances médicamenteuses.

- Enfin surtout, chez aucun de ces malades, l'affection n'est éteinte, et il nous semble s'agir là de polyarthrites plus sévères, au moins sur le plan fonctionnel.

Sur le plan biologique, le phénomène de nucléophagocytose est indépendant du phénomène rhumatoïde. L'hyperleucocytose manque le plus souvent mais la leucopénie est très rare.

Du point de vue thérapeutique, ces malades nous paraissent devoir bénéficier de la prescription de petites doses de corticoïdes.

Ces malades présentent des atteintes articulaires lytiques, comparables à celle des polyarthrites communes. Un phénomène L.E. typique, ou une anomalie biologique telle qu'une leucopénie persistante per-

mettrait d'isoler un syndrome d'"Overlap" associant les manifestations du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde. La dénomination est affaire de tendance personnelle. Il ne nous a pas paru en tout cas que ces malades entrent un jour dans le tableau d'un grand Lupus érythémateux disséminé, mais en fait rien ne permet de l'exclure.

Il s'agit donc d'un cadre d'attente rassemblant un certain nombre de Polyarthrites "atypiques", et sans doute plus sévères. Mais nous ne nous cachons pas que les limites de ce cadre ne sont pas nettes, ni du côté du Lupus, ni du côté de la Polyarthrite chronique évolutive, d'autant que chez un malade recevant corticoïde ou antimalarique, l'anomalie biologique peut faire longtemps défaut ou disparaître. Seul un long recul permettra de trancher.

Faut-il voir dans ces formes l'existence d'un argument en faveur de l'unicité des deux affections (lupus et maladie rhumatoïde) ou rester dualiste? Nous hésitons à conclure, et préférons plutôt voir dans le phénomène rhumatoïde et le phénomène de nucléophagocytose, deux modes de réaction anormale du système producteur d'anticorps qui semblent pouvoir s'associer chez les mêmes malades génétiquement prédisposés.

Vu le Président de Thèse :
Professeur F. DELBARRE

Vu le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

Première partie

I.- BARNES S.S., MOFFAT T.W., WEISS R.S.
Demonstration of the L.E. Cell in the abscence of anticoagulant.
J.Invest.Dermat. I4 : 397- I950.

2.- CARRERA A.E., REID M.V., KURNICK N.B.
Differences in susceptibility of polymorphonuclear leucocytes from several species to alteration by systemic lupus erythematosus serum. Application to a more sensitive L.E. Phenomenon test.
Blood. 9 : II65. I954.

3.- COSTE F.
Le problème des relations entre P.R. et S.L.E. vus sous l'angle du phénomène de Hargraves-Hazerick.
A.I.R. 3 : 30I. I960.

4.- DAVIS B.J., EISENSTEIN R.A.
A simple rapid technique for the demonstration of L.E. Cells.
J.Mt.Sinaï Hosp. 24 : 580. I957.

5.- DUBOIS E.L.
Simplified method for the L.E. Cell test.
Arch.Int.Med. 92 : I68. I953.

6.- DUBOIS E.L.
Systemic Lupus Erythematosus . Recent advances in its diagnosis and treatment.
Ann.Int.Med. 45 : I63. I956.

7.- DUBOIS E.L., FREEMAN V.
A comparative evolution of the sensitivity of the L.E. Cell test performed simultaneously by different methods.
Blood. I2 : 657. I957.

8.- EPPES W., LUDOVIC E.
Demonstration of L.E. Cell without use of anticoagulants.
Blood. 6 : 466. I95I.

9.- FALLET H., ZIFF M.
Leukocyte disc method for L.E. Cell test in serum and serum fractions.
Arth.Rheum. I : 70. I958.

I0.- GERMAN J.L., HUBER M.
Frozen Cell as nuclear source in the L.E. Cell phenomenon (23695)
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 97 : 22I. I958.

II.- GODMAN G.C., DEITCH A.D., KLEMPERER P.
The composition of the L.E. and hematoxylin bodies of S.L.E.
Amer.J.Path. 34 : I. I958.

I2.- GONYEA L.M., KALLSEN R.A., MARLOW A.A.
The occurence of the L.E. cell in clotted blood.
J.Invest.Dermat. I5 : II. I950.

I3.- HARGRAVES M.M., RICHMOND H., MORTON R.
Presentation of two bone marrow elments. The "Tart" Cell and the "L.E." Cell.
Proc.Staff Meet.Mayo Clinic. 23 : 25. I948.

I4.- HARGRAVES M.M.
Production in vitro of the L.E. Cell phenomenon : use of normal bone marrow elements and blood plasma from patients with acute Disseminated Lupus Erythematosus.
Proc.Staff Meet.Mayo Clin. 24 : 234. I949.

I5.- HARGRAVES M.M.
The L.E. Cell phenomenon.
Proc.Staff Meet.Mayo Clin. 27 : 4I9. I952.

I6.- HARGRAVES M.M.
The L.E. Cell phenomenon.
Adv.Int.Med. 4 : I33. I954.

I7.- HARVEY M.G., SHULMAN L.E., TUMULTY P.A., CONLEY L.C., SCHOENRICH E.H.
S.L.E. review of the litterature and clinical analysis of I38 cases.
Medicine. 33 : 29I. I954.

I8.- HASERICK J.R., SUNDBERG R.D.
The bone marrow as a diagnostic aid in acute Disseminated L.E. Report on Hargraves L.E. Cell.
J.Invest.Dermat. II : 209. I948.

I9.- HASERICK J.R., BORTZ D.W.
Normal bone marrow inclusion phenomenon induced by L.E. plasma.
J.Invest.Dermat. I3 : 47. I949.

20.- HASERICK J.R., LEWIS L.A., BORTZ D.W.
Blood factor in acute Disseminated L.E.
I.- Determination of gamma-globuline as specific plasma fraction.
Amer.J.Med.Sc. 2I9 : 660. I950.

2I.- HASERICK J.R., LEWIS L.A.
Blood factor in acute Disseminated L.E.
2.- Induction of specific antibodies against L.E. factor.
Blood. 5 : 7I8. I950.

22.- HASERICK J.R.
Plasma L.E. test in S.L.E.
J.A.M.A. I46 : I6. I95I.

23.- HASERICK J.R.
Simulation of the L.E. phenomenon by materials of fungal origin.
J.Invest.Derm. I6 : 2II. I95I.

24.- HASERICK J.R.
Evaluation of three diagnostic procedures for S.L.E.
Ann.Int.Med. 44 : 497. I956.

25.- HELLER P., ZIMMERMANN H.J.
Nucleophagocytosis.
Arch.Int.Med. 97 : 403. I956.

26.- KIEVITS J.H., SCHVIT A.R.
A simple indirect L.E. cell test with increased sensitivity.
Vox Sanguinis. 2 : 288. I957.

27.- KLEMPERER P., GUEFT B., LEE S.L., LEUCHTENBERGER C., POLLISTER A.W.
Cytochemical changes of acute L.E.
Arch.Path. 49 : 503. I950.

28.- KURNICK N.B., SCWARTZ L.I., PANSER S., LEE S.L.
A specific inhibitor for human desoxyribonuclease and an inhibitor of the L.E. cell phenomenon from leucocytes.
J.Clin.Invest. 32 : I93. I953.

29a- LEE S.L., MICHAEL S.R., VURAL I.L.
The L.E. cell.
Bull.New-York Acad.Med. 26 : 266. I950.

29b- LEE S.L., MICHAEL S.R., VURAL I.L.
The L.E. cell.
Amer.J.Med. IO : 446. I95I.

30.- LEE S.L.
A simple test for L.E. cells .
Amer.J.Clin.Path. 2I : 492. I95I.

3I.- MAGATH T.B., VINCKLE V.
Technique for demonstrating L.E. cells in blood.
Amer.J.Clin.Path. 22 : 586. I952.

32.- MIESCHER P., FAUCONNET M.
L'absorption du facteur L.E. par des noyaux cellulaires isolés.
Experientia. IO : 252. I954.

33.- MOFFAT T.W., BARNES S.S., WEISS R.S.
Induction of L.E. cell in normal peripheral blood.
J.Invest.Dermat. I4 : I53. I950.

34.- MOYER J.B., FISHER G.S.
Experimental production of L.E. cells.
Amer.J.Clin.Path. 20 : IOII. I950.

35.- NATHAN D.J., SNAPPER I.
On the interaction of dead leukocytic nuclei, L.E. factor, and living leukocytes in the L.E. cell phenomenon.
Blood. I3 : 883. I958.

36.- OGRYZLO M.A. L.E. Cell reaction.
L.E. cell reaction . Its morphology and specificity.
Ann.Rheum.Dis. I4 : 4I4. I955.

37.- OGRYZLO M.A.
Canad.Med.Ass.J. 75 : 980. I956.

38.- OGRYZLO M.A., SMYTHE H.A.
S.L.E. and syndromes possibly related.
Pediatrics. I9 : II09. I957.

39.- ROBINEAUX R., BUFFE D., KOURILSKY R.
Recherches sur la formation de la cellule de Hargraves.
Ann.Inst.Pasteur. 9I : I09. I956.

40.- ROBINEAUX R.
Etude microcinématographique en contraste de phase du phénomène L.E.
Communication au Ier Symp. Intern. Immunologie I958.
Benno Scwabe Edit. Bâle p. 4I6. I959.

4I.- ROHN R.J., BOND W.H.
Some supravitals observations on the L.E. phenomenon.
Amer.J.Med. I2 : 422. I952.

42.- ROHN R.J., BOND J.H.
Time-lapse microcinematographic studies of the L.E. phenomenon.
J.Lab.Clin.Med. 42 : 939- I953.

43.- SCHULTZ I., BAUM J., ZIFF M.
A new micro-method for the L.E. cell phenomenon.
Proc.Soc. Exper.Biol.Med. 88 : 300. I955.

44.- SELIGMANN M.
Données récentes sur le phénomène L.E. et sur les anticorps du L.E.D.
Presse Méd. 69 : I643. I96I.

45.- SICKLEY J., FRIEDMAN I., FELDHAKE C., SCHWARTZ S.
In vivo demonstration of the L.E. phenomenon.
J.Lab.Clin.Med. 46 : 624. I955.

46.- SIGUIER F., BETOURNE Cl., BADIN J., BONNET de LATOUR J.
La cellule de Hargraves est-elle réellement spécifique du L.E.D. aigu.
Sem.Hôp. 34 : 768. I958.

47.- SNAPPER I., NATHAN D.J.
The mechanics of the L.E. cell phenomenon, studied with a simplified test.
Blood. I0 : 7I8. I955.

48.- SUKSTA A., CONLEY C.L.
Some observations on the L.E. cell.
J.Lab.Clin.Med. 37 : 597. I95I.

49.- SUNDBERG R.D., LICK N.B.
L.E. cells in the blood in acute L.E.D.
J.Invest.Dermat. I2 : 83. I949.

50.- VAN SOEREN.
Simple determination of the L.E. factor.
Ann.Rheum.Dis. 20 : 28I. I96I.

5I.- WEISBERGER A.S., MEACHAM G.C., HEINLE R.W.
Simple method for demonstrating the L.E. phenomenon in peripheral blood.
J.Lab.Clin.Med. 39 : 480. I952.

52.- WIGNALL N., CULLING C.F., VASSAR P.S.
Fluorescent histochemical method for L.E. cells.
Amer.J.Clin.Path. 36 : 469. I96I.

53.- ZIMMER F.E., HARGRAVES M.M.
The effect of blood coagulation on L.E. cell formation.
Proc.Staff Meet.Mayo Clin. 27 : 424. I952.

54.- ZINKHAM W.H., CONLEY C.L.
Some factors influencing the formation of L.E. cells.
A method for enhancing L.E. cell production.
Bull.Johns.Hopk.Hosp. 98 : I02. I956.

55.- GOSLINGS J.
Clinical investigation on the L.E. cell phenomenon in patients with a R.A. syndrome.
Acta Med.Scand. Suppl. 34I. 83. I958.

56.- SVEC K.H., KAPLAN M.H.
A variant L.E. cell factor reacting only with "altered" nuclear material.
Arth.Rheum. 6 : II. I963.

57.- MacCLING'S.
Handbook of microscopical technique.
Paul Hoeber Edit. New-York.

58.- MUDRICK P., LEE C.L., DAVIDSOHN I.
Capillary L.E. cell test.
Amer.J.Clin.Path. 35 : 5I6. I96I.

59.- WALTON J.N., ADAMS R.D.
Polymyositis.
Livingstone (London) I958.

Deuxième Partie

60.- ALEXANDER W.R., BREMNER I.M., DUTHIE J.J.
Incidence of the antinuclear factor in human sera.
Ann.Rheum.Dis. I9 : 338. I960.

6I.- BARBIER F., GOEMAERE F.
Deux cas de L.E. disséminé généralisé simulant une polyarthrite chronique évolutive.
Acta Rheum. Scand. 4 : 2I8. I958.

62.- BASSET-LACRONIQUE F.
Les signes biologiques du L.E.D.
Sem.Hôp. Paris. 3I : 3749. I955.

63.- BATEMAN M., MALINS J.M., MEYNELL M.J.
Rheumatoïd arthritis ans S.L.E.
Ann.Rheum.Dis. I7 : II4. I958.

64.- BAUM J., ZIFF M.
7 S and macroglobulin antinuclear fluorescence factors in S.L.E. and R.A.
Arth.Rheum. V : 636. I962.

65.- BENCZE G., CSERHATI S., KOVACS J., TIBALDI T.
Production of L.E. cells in vivo by transfusion of S.L.E. plasma.
Ann.Rheum.Dis. I7 : 426-428. I958.

66.- BENTON J.W., TYNES B., REGISTER H.B., ALFORD C., HOLLEY H.L.
S.L.E. occuring during anticonvulsive drug therapy.
J.A.M.A. I962

67.- BERMAN L.B., DUBOIS E.L.
Renal biopsy in R.A. with L.E. cells
Arth.Rheum. 5 : 283-I962.

68.- BLACK A., GOLDIN M., POSKE R.M., HALMED L.
Differenciation between R.A. and S.L.E. by sheep cell agglutination tests.
Arth.Rheum. 2 : 99. I959.

69.- BOLGERT M., LE SOURD M.
Sur le pronostic éloigné et la thérapeutique du L.E. aigu.
Bull.Mém.Soc.Med.Hôp.Paris. 69 : 909. I953.

70.- BONNET DE LA TOUR J., BADIN J., SIGUIER F.
A propos des collagénoses . Cellules de Hargraves et intoxication par l'Hydralazine.
Bull.Soc.Med.Hôp.Paris. 73 : 279. I957.

7I.- BRAUN S.
Maladies du collagène en rhumatologie.
E.M.C. "Appareil Locomoteur" I4 245 . A IO.

72.- CAPLAN A.
Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from R.A.
Thorax. 8 : 29. I953.

73.- CASALS S.P., FRIOU G.J., TEAGUE P.
Varieties of antinuclear factors detected by fluorescent antibody technics.
Arth.Rheum. 5 : 640. I96I.

74.- COSTE F., PIGUET B.
L.E. subaigu disséminé a forme articulaire.
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. 69 : I32. I953.

75.- COSTE F., TURIAF J., BLANCHON P.
L.E.D. a forme polyarticulaire.
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. 69 : I43. I953.

76.- COSTE F., DELBARRE F., ORTHOLAU J., DELAUNAY J.
Sur 2 cas de Polyarthrite du L.E.D. ayant simulé un rhumatisme infectieux.
Rev.Rhum. 23 : 507. I956.

77.- COSTE F., DELBARRE F.
Les polyarthrites lupiques.
Entretiens de Bichat. 397. I957.

78.- COSTE F.
Manifestations rhumatismales des collagénoses.
Symp. Milan. I957. Nov. Edit. Ganassini.

79.- COSTE F., DELBARRE F., BASSET F.
Le problème des polyarthrites graves et des polyarthrites malignes.
Méd. et Hyg. I7 : I959. Mai.

80.- COSTE F., DELBARRE F., CAYLA J.
Etat actuel de l'hormonothérapie cortico-surrénale des rhumatismes inflammatoires chroniques.
Presse Méd. 67 : II77. I959.

8I.- COSTE F.
Le problème des relations entre P.R. et S.L.E. vus sous l'angle du phénomène de Hargraves-Hazerick.
A.I.R. III : 30I. I960.

82.- CHOURAKI L.
Les arthropathies lupiques.
Thèse Paris I962.

83.- DEBEYRE W., LE BAUDOUR J.
Polyarthrite rhumatoïde et cellules de Hargraves.
in De SEZE S. et GUERIN C. : "Aux confins de la Rhumatologie. Edit. L'Expansion Paris. I96I . p. I.

84.- DEBRAY J.
Modifications hématologiques au cours du L.E.D.
Sem.Hôp. Paris. 38 : 46. I962.

85.- DELBARRE F.
Discussion de la communication de FALLET G.M.
Rev.Rhum. 26 : 578. I959.

86.- DELBARRE F., ARNAUDET M.
Existe-t'il de fausses réactions sérologiques de la syphilis au cours de la polyarthrite rhumatoïde ?
(A paraître).

87.- DELBARRE F., LE BAUDOUR J.
Communication personnelle.

88.- DENKO C.W., ZUMPFT C.W.
Chronic arthritis with splenomegaly and leukopenia.
Arth.Rheum. 5 : 478. I962.

89.- DUBOIS E.L.
The effect of the L.E. cell test on the clinical picture of S.L.E.
Ann.Int.Med. 38 : I265. I953.

90.- DUBOIS E.L.
Prednisone and prednisolone in the treatment of S.L.E.
J.A.M.A. I6I : 427. I956.

91.- DUBOIS E.L., MARTEL J.K.
Discoïd L.E. : an analysis of its systemic manifestations.
Ann.Intern.Med. 44 : 482. 1956.

92.- DUBOIS E.L., DREXLER E., ARTERBERRY J.D.
A latex nucleoprotein test for diagnosis of S.L.E.
J.A.M.A. 177 : 141. 1961.

93.- DUBOIS E.L., ARTERBERRY J.D.
Gangrene as a manifestation of S.L.E.
J.A.M.A. 181: 366. 1962.

94.- BENCZE G., LAKATOS L., FORRO L.
Correlation of R.A. and S.L.E. shown by observation of a R.A. patient.
Acta Rheum.Scand. 7 : 233. 1961.

95.- DUPERRAT B.
Le L.E.D.
Flammarion . Paris. 1 Vol. 1958.

96.- DUSTAN H.P., TAYLOR R.D., CORCORAN A.C., PAGE I.H.
Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment.
J.A.M.A. 154 : 23. 1954.

97.- ELLIS H.A., FELIX-DAVIES D.
Serum complement, rheumatoïd factor and other serum protein in rheumatoïd disease and S.L.E.
Ann.Rheum.Dis. 18 : 215. 1959.

98.- FALLET G.
Recherches sur l'identification du facteur L.E.
Helvet.Med.Acta. 25 : 444. 1958.

99.- FALLET G.H., LOSPALLUTO J., ZIFF M.
Chromatographic and electrophoretic studies of the L.E. factor.
Arthr. Rheum. 1 : 419. 1958.

100.- FALLET G.H., VASEY H., MEYER E., SPAHR J.
Les P.C.E. à cellules "L.E.". Etude clinique et sérologique.
Rev.Rhum.26 : 553. 1959.

IOI.- FALLET G.H., MEYER E., SCHEIDEGGER J.J.
La réaction de fixation au latex (F_2 LP) dans les affections rhumatismales et non rhumatismales.
Rev.Rhum. 28 : I59. I96I.

I02.- FRIEDMAN I.A., SUKLEY J.P., POSKE R.M., BLACK A., BRONSKY D., HARTZ W.H., FELDHAKE C., REEDER P.S. KATZ E.M.
The L.E.phenomenon in R.A.
Ann.Int.Med. 46 : I II3 . I957.

I03.- FORMINJE P., Van SOEREN F.
Negative L.E. cell phenomenon in true S.L.E.
Lancet. 2 : I 206.I958.

I04.- FRIOU G.J.
The significance of the lupus globulin : Nucleoprotein reaction.
Ann.Int.Med. 49 : 866. I958.

I05.- GARCIN R., LAPRESLE J., GRUNER J., SCHERRER J.
Les Polymyosites.
Rev.Neurol. 92 : 5II. I955.

I06.- GARCIN R.
Aspects neurologiques du L.E.D.
Rev.Neurol. 92 : 5II. I955.

I07.- GAUDIANO P.M., CANZANI R., De CAYOSO J., SAWCHEZ W.
Resultado de la busqueda de celulas L.E. en antiguas arthritis reumatoideas.
Atti Xème Congress. Lega Intern.Rheum. I96I. Rome.
Page 337. Vol.I.

I08.- GOSLINGS J.
Clinical investigation on the L.E. cell phenomenon in patient with a R.A. syndrome.
Acta Med.Scand. Supp. 34I : 83. I958.

I09.- GOSLINGS J., KIEVITS G.H., HIJMAWS W., HAZEVOET H.M., CATS A.
The significance of the L.E. cell phenomenon for the symptomatology and the prognosis of R.A.
Atti Xème Congress Lega Intern.Rheum. I96I. Rome.
Vol.II. page 328.

II0.- GRABAR J., SELIGMAN M.
Sero diagnostic de Widal et L.E.D.
Rev.Fr.Etudes Clin.et Biol. 4 : I038. I959.

III.- GRUPPER C.H.
L.E. aigu. A precession polyarthritique manifestations cutanées aberrantes. Dissociation des anomalies humorales.
Bull.Soc.Franç.Derm.Syph. 69 : I2. I959.

II2.- GRUPPER C.H.
La valeur thérapeutique des antipaludiques de synthèse dans le traitement du L.E. aigu.
Sem.Hôp. Paris. 38 : 77. I962.

II3.- GUEFT B., LAUFER A.
Further cytochemical studies in S.L.E.
Arch.Path. 57 : 20I. I954.

II4.- HARVEY A., Mc G., SHULMAN L.E., TUMULTY P.A., CONLEY C.L., SCHOENRICH E.H.
S.L.E. (review of the literature and clinical analysis of I38 cases).
Medicine 33 : 29I. I954.

II5.- HASERICK J.R., LONG. R.
Ann.Int.Med. 37 : 559. I952.

II6.- HASERICK J.R., LEWIS L.A., BORTZ D.N.
Amer.J.Med.Sci. 2I9 : 660. I950.

II7.- HIJMANS W., DONIACH D., ROITT I.M., HOLBOROW E.J.
Overlap of auto-immune phenomena in thyroïd disease, L.E. and R.A.
Atti Xème Congress Lega Intern.Rheum. Rome . I96I.
Vol. 2. page 9I0.

II8.- HIDRETH E.A., BIRO C.E.
Persistence of the hydralazine syndrome.
J.A.M.A. I73 : 657. I960.

II9.- HOLLEY H.L.
Drug therapy and the etiology of S.L.E.
Ann.Int.Med. 55 : I036. I96I.

I20.- HUBAULT A.
La situation physiopathologique de la P.R.
Presse Méd. 69 : I683. I96I.

I2I.- ISHMAEL W.K., OWENS J.N., and PAYNE R.W.
The incidence of positive L.E. preparations in patients with R.A.
Ann.Rheum.Dis. I4 : 4I5. I955.

I22.- JACOBS G.J.
A false positive L.E. test.
Ann.Int.Med. 42 : I097. I955.

I23.- JUSTIN-BESANCON L., RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J., CAROIT M.
Les caractères anatomo-cliniques des adénopathies de la P.C.E. dans le cadre des maladies du collagène.
Acta Med.Scand. I54 suppl. 3I2. I956.

I24.- KAHN M.F.
Reaction de Waaler-Rose et présence de cellules de Hargraves.
Sem.Hôp.Paris. 38 : 56. I962.

I25.- KAHN M.F.
Le phénomène rhumatoïde . Son intérêt pour le diagnos- des maladies rhumatismales . Essai de reproduction expérimentale.
Thèse Paris I960.

I26.- KIEVITS J.H., GOSLINGS J., SCHUIT H.R., HIJMANS W.
R.A. and the Positive L.E. cell phenomenon.
Ann.Rheum.Dis. I5 : 2II. I956.

I27.- KOURILSKY R., ROBINEAUX R., VOISIN G.
Le L.E.D. maladie du collagène et maladie d'auto-sensibilisation.
Bull.Soc.Med.Hôp.Paris. 74 : 737. I958.

I28.- KUNKEL H.
Multiple antibodies to cell constituents in S.L.E. and related disorders.
Ciba Foundation Sympos. Cellular Aspects of Immunity. London. Churchill Edit. I960.

I29.- LE BAUDOUR J.
Contribution à l'étude de la cellule L.E.
Med.Lab. 8 : 63. I958.

I30.- LEFEBVRE Y.
Etude du proteinogramme au cours de la P.C.E. (à propos de I00 cas).
Thèse Paris I96I.

I3I.- LENOCH F., VOJTISEK O., KOCIAN I., MARSIKOVAL C.
Does S.L.E. frequently simulate R.A.
Act.Med.Scand. Suppl. 34I. 89. I958.

I32.- LENTINI S., CAMPANA C.
Falsa positiva biologica del test di Nelson e Mayer nell'eritematode sistemico. Page 563.
Atti Xème Cong.Lega Intern.Rheum. Rome Vol.2. I96I.

I33.- LOUIS J., et LIMARZI L.R.
The L.E. phenomenon and S.L.E.
J.Chron.Dis. 8 : 596. I958.

I34.- McCOY F.W., PATTERSON M., and FREYBERG R.H.
A study of Disseminated L.E. diagnosed in patients formerly considered to have R.A.
Ann.Rheum.Dis. I4 : 4I5. I955.

I35.- MANTER W.B.
Late reaction to hydralazine (Apresoline) therapy.
New Engl.J.Med. 250 : 835. I954.

I36.- MARMONT A., PIUMA M.A., CAPPONI G.
Une méthode simple, sensible et sûre pour le déclenchement du phénomène L.E.
Schweiz.Med.Wschr. 87 : I253. I957.

I37.- MARMONT A., CAMPAWA C.
Sopra IO casi di L.E.D. in remissione terapeutica.
Atti Xème Congress. Lega Intern.Rheum.Rome. Vol.II.
I96I. page 60I.

I38.- MARMONT A., DAMASIO E.
Contributo alla conoscenza delle cosiddette cellule "L.E. simili".
Atti Xème Cong. Lega Intern. Rheum. Rome Vol.2. I96I. page 566.

I39.- MARMONT A.
Nucleolytic phagocytosis in S.L.E., R.A. and systemic scleroderma.
Ier Intern.Symposium Immunopathology. Bâle. Benno Schwabe I959.

I40.- MARTIN E.
P.C.E. et L.E.D.
Schw.Med.Woch. 92 : 370. I962.

I4I.- MIALL W.E.
R.A. in males
Ann.Rheum.Dis. I4 : I50. I955.

I42.- MIALL W.E., CAPLAN A., COCHRANE A.L., KILPATRICK G.S., OLDEN HAM P.C.
An epidemological study of R.A. associated with characteristic chest X-ray appearances in coal-workers
Brit.Med.J. I : I23I. I953.

I43.- MICHELI A., SCHEIDEGGER J.J., FALLET G.H.
Etude du comportement euglobuline des facteurs agglutinant dans la P.C.E. et dans d'autres affections
Bull.Acad.Suisse Sci.Méd. I8 : I6. I962.

I44.- MIELKHE K., DICKMANS H., FRITZE E.
Serologische beziehung zwischen chronischer polyarthritis und silikose.
Z. Rheumaforsch. I9 : I76. I960.

I45.- MIECHER P.
Mise en évidence du facteur L.E. par la réaction de consommation d'antiglobuline.
Vox Sanguinis. 5 : I2I. I955.

I46.- MOORE J.E., SHULMAN L.E. SCOTT J.I.
The natural history of S.L.E.:an approach to its study through chronic biologic false positive reactors.
J.Chron.Dis. 5 : 282. I957.

I47.- MORSE J.H., MÜLLER-EBERHARD H.J., KUNKEL H.G.
Depression of complement components in S.L.E. and the effect of steroïds.
Arth.Rheum.4 : 427. I96I.

I48.- MORTEO O.G., FRANKLIN E.C., McEWEN C., PHYTHYON J., TAMER M.
Studies of relatives of patients with S.L.E.
Arth.Rheum. 4 : 356. I96I.

I49.- NAVERSEN T.C.
Investigation on the L.E. phenomenon in a rheumatic material.
Acta Rheum.Scand. 3 : 22. I957.

I50.- NEILSON W., LANSBURY J.
A study of the mechanism by which quinacrine inhibits L.E. cell formation.
Ann.J.Med.Sci. 24I : 700. I96I.

I5I.- ROTHFIELD N., PHYTHYON J., McEWEN C., MIESCHER P.
The role of antinuclear reaction in the diagnosis of S.L.E.
Arth.Rheum. 4 : 223. I96I.

I52.- MUSCHEL L.H.
S.L.E. and normal antibodies.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. I06 : 622. I96I.

I53.- ORABONA H.L., SEMERARO V.
Comportamento del tessuto sinoviale nel L.E.S.
Reumatismo. I3 : I96. I96I.

I54.- PELTIER A.
Rôle possible de l'hypersensibilité retardée dans la P.R.
Rev.Franç.Etudes Clin.Biol. 7 : 770. I962.

I55.- PERRY H.M., SCHROEDER H.A.
Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (Apresoline).
J.A.M.A. I54 : 670. I954.

I56.- PIGUET B.
Les P.C.E. au cours du L.E.D.
Sem.Hôp. Paris. 34 : I I30. I958.

I57.- PHYTHYON J.M., McEWEN C., MIESCHER P.
The role of antinuclear reactions in the diagnosis of S.L.E. A study of 53 cases.
Arth.Rheum. 4 : 223. I96I.

I58.- POLLACK V.E., MANDENA E., KARK R.M.
Antinuclear factors in the serum of relatives of patients with S.L.E.
Lancet. 2 : I06I. I960.

I59.- POLLAK V.E., PIRANI C.L., STECK I.E., KARK R.M.
The kidney in R.A. studies by renal biopsy.

I60.- POTTER J.L., ALEXANDER W.R., DUTHIE J.J.
The nature of antinuclear factor in R.A.
Proc.Annual Meeting A.R.A.
Arth.Rheum.4 : 432. I96I.

I6I.- PUTMAN F.V.
The plasma proteins.
Academic Press (New-York) Vol.I. I960.

I62.- RABINOWITZ Y., DAMESHEK W.
S.L.E. after "idiopathic" thrombocytopenic purpura.
A review.
Ann.Intern.Med. 52 : I. I960.

I63.- RALLISON M.L., CARLISLE J.W., LEE R.E., VERNIER R.L., GOOD R.A.
L.E. ans Stevens-Johnson syndrome : occurrence as reactions to anticonvulsant medication.
Amer.J.Dis.Child. IOI : 725. I96I.

I64.- RAPP. F.
Localisation of antinuclear factors from L.E. sera in tissue culture.
J.Immunology.38 : 732. I962.

I65.- ROBINSON W.D.
Management of S.L.E.
Arth.Rheum. 5 : 52I. I963.

I66.- ROSS S.W. and CLARDY E.K.
The L.E. test in patients presenting the clinical picture of R.A.
South M.J. 49 : 553. I956.

I67.- ROTHFIELD W.F., PACE W.
The relation of positive L.E. cell preparation to L.E. activity and corticosteroïd therapy.
Arth.Rheum. 5 : I20. I962.

I68.- RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J., Mme BASSET.
Etude critique des lesions extra-articulaires de la P.C.E.
J.Belge Méd.Phys.Rhum. I3 : I93. I958.

I69.- SARRAZIN A.
L' "Hépatite lupoïde" et l'hépatite lupique existent-elles ?
Sem.Hôp. Paris 38 : 33. I962.

I70.- SCALETTAR R., MARCUS D.M., SIMONTON L.A., MUSCHEL L.H.
The nucleoprotein complement fixation test in the diagnosis of S.L.E.
New Engl.J.Med. 263 : 226. I960.

I7I.- SCHEIDEGGER J.J., BUZZI C., SCHARTZ D., FALLET G.A.
Fractionnement chromatographiques sur carboxyméthyle. Cellulose de sérums normaux et de serums de malades atteints de L.E.D. (sérum L.E.) Etude immuno-électrophorétique des fractions protéïniques.
Atti Xème Congress Lega Intern.Rheum. Rome Vol.2. I96I. page 567.
Schw.Med.Wchs. 90 : 895. I960.

I72.- SELIGMANN S.
Etudes immunologiques sur le L.E.D.
Rev.Franç.Etudes Clin.Biol. 3 : 558. I958.

I73.- SELIGMAN M.
La spécificité des réactions sérologiques du L.E.D. et les anticorps anti-acide désoxyribonucléique.
Ier Intern.Symp.Immunopathology. Bâle. Benno Schwabe I959.

I74.- SELIGMANN M.
Données récentes sur le phénomène L.E.et sur les anticorps du L.E.D.
Presse Méd. 69 : I643. I96I.

I75.- SELIGMANN M.
Valeur et signification des anticorps anti-nucléaires pour le diagnostic du L.E. et la conception générale de la maladie lupique.
Sem.Hôp. Paris. 38 : 60. I962.

I76.- SEZE (de) S., BADIN J., HIOCO D., DEBEYRE N.
La spécificité de la réaction de Waaler-Rose en pratique rhumatologique.
Rev.Rhum. 24 : 405. I957.

I77.- SEZE (de) S., FORESTIER F., LEQUESNE M.
Les coxites de la P.C.Rhumatismale.
28 : 676. I959.

I78.- SEZE (de)S., RYCKEWAERT A., KAHN M.F., BADIN J., DEBEYRE N.
Etudes sur les P.C.R. avec réaction de Waaler-Rose négative.
Rev.Franç.Etud.Clin.Biol. 5 : 90I. I960.

I79.- SEZE (de) S., RYCKEWAERT A.
Maladie des Os et Articulations (mise à jour I960)
Flammarion. Paris. I vol. I960.

I80.- SEZE (se) S., GUERIN Cl.
Aux confins de la rhumatologie.
Expansion Sc. PARIS. I Vol. I96I.

I8I.- SHORT C.L., BAUER W., REYNOLDS W.E.
Rheumatoïd Arthritis.
Cambridge (U.S.A.) Harvard University Press. I957.

I82.- SIGLER J.W., MONTO R.W., ENSTON D.C., WILSON G.M., REBUCK J.W., LOVELL J.D.
The incidence of the L.E. cell phenomenon in patients with R.A. A two year study.
Arth.Rheum. I : II5. I958.

I83.- SIGUIER F., BETOURNE C.L., GODEAU P., MILHAUD A., SLAMA R.
Le rein lupique.
Sem.Hôp.Paris. 37 : I484. I962.

I84.- SIGUIER F.
Maladies vedettes.
Masson Paris. I957. I vol.

I85.- SIGUIER F., BETOURNE C., BADIN J., BONNET DE LA TOURS S.
La cellule de Hargraves est-elle réellement spécifique du L.E.D.
Sem. Hôp. Paris. 34 : 768. I958.

I86.- SIGUIER F., BETOURNE C., BONNET DE LA TOUR J.
L.E. hydralazinique.
Sem.Hôp.Paris. 34 : 773. I958.

I87.- SIGUIER F. et Coll.
Les collagénoses infra-cliniques.
Sem.Hôp.Paris.34 : 76I. I958.

I88.- SIGUIER F., BETOURNE C., GODEAU P., LEBORGNE P.
Place de la maladie lupique en médecine interne.
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris. 4I2 : I96I.

I89.- SILVER M., BERKOWITZ S., STEINBROCKER O.
The "overlap syndrome" : observations on the coexistence of classical rheumatoïd disease with S.L.E.
Atti Xème Cong.Lega Intern.Rheum. Rome Vol.2. I96I. page 3.

I90.- SLOCUMB C.H.
Arthralgia arthritis of L.E.
Proc.Staff.Meet.Mayo Clinic I5 : 683. I940.

I9I.- SOFFER L., SOUTHREN L., WEINER H.E., WOLFF R.L.
Renal manifestation of L.E. A clinical and pathological study of 90 cases.
Ann.Intern.Med. 54 : 2I5. I96I.

I92.- STEINBROCKER O., TRAEGER C.H., BATTERMAN R.C.
Therapeutic criteria in R.A.
J.A.M.A. I40 : 659. I949.

I93.- STEVENS M.B., SHULMAN L.E., ABREY H.
The clinical significance of extra cellular material (E.C.M.) in the L.E. cell preparation.
Atti Xème congress Lega Intern.Rheum. Rome Vol.2. P.598.

I94.- STOLLAR D., LEVINE L.
The reaction between L.E. serums and denatured desoxyribonucleic acid : inhibition by haptenes and chloroquine.
Arth.Rheum. 5 : 660. I962.

I95.- SVARTZ N., SCHLOSSMANN K.
Cold precipitable hemagglutinating factor in serum from patients with R.A.
Ann.Rheum.Dis. I4 : I9I. I955.

I96.- SVARTZ N., SCHLOSSMANN K.
Agglutination of sensitized sheep erythrocytes in disseminated L.E.
Ann.Rheum.Dis. I6 : 73. I957.

I97.- SVEC K.H., KAPLAN M.A.
A variant L.E. cell factor reactive only with "altered" nuclear material.
Arth.Rheum. 6 : II. I963.

I98.- THIVOLLET J., FRIES D., KRATCHKO A.
La detection des facteurs antinucléaires par la technique d'immunofluorescence.
Rev.Lyon.Med. I027. I96I.

I99.- THOMAS A.E., MORGAN W.K.
Pericarditis complicatory R.A.
Ann.Rheum.Dis. I5 : I76. I956.

200.- THIVOLET J., KRATCHKO A., MORAT M.
Recherche quantitative des facteurs antinucléaires par la technique d'immunofluorescence au cours de la lupoerythematoviscérite.
Presse Méd. 7I : 963. I963.

201.- TOWNES A.S., STEWART C.R., OSLE A.G.
Quantitative estimations of nucléoprotéine réactive gamma-globulin an serum complements in S.L.E.
Atti Xème Congress Liga Intern.Rheum. Rome Vol.2. 1961. 767.

202.- TUMULTY P.A., HARVEY A.M.
The clinical course of disseminated L.E.
Bull.John Hopkins Hosp. 85 : 47. 1949.

203.- WALSH J.R., ZIMMERMAN H.J.
The demonstration of the L.E. phenomenon in patients with penicillin hypersensitivity.
Blood. 8 : 65. 1953.

204.- WORTHINGTON J.W., BAGGENSTOSS A.H., HARGRAVES M.M.
Significance of hematoxylin bodies in the necropsy diagnosis of S.L.E.
Amer.J.Pathol. 35 : 955. 1959.

205.- "COLLAGEN diseases and hypersensitivity panel" (rapport collectif) Treatment of S.L.E. with steroïds.
Brit.Med.J. 2 : 915. 1961.

206.- WEIR D.M., HOLBOROW E.J.
Serum antinuclear factor : laboratory studies.
Ann.Rheum.Dis. 21 : 40. 1962.

207.- PAULL A.M.
Occurence of "L.E." phenomenon in patients with severe penicillin reaction.
New Engl.J.Med. 252 : 128. 1955.

208.- HEINE W., FRIEDMAN H.
Hydralazine lupus syndrome associated with a possible anti-hydralazine antibody.
J.A.M.A. 182 : 726. 1962.

209.- MIESCHER P., FAUCONNET M.
Les constituants antigéniques du leucocyte polynucléaire et leur importance clinique.
J.Suisse Méd. 84:1036. 1954.

210.- ZIMMERMAN H.J., WALSH R., HELLER P.
Production of Nucleophagocytosis by rabbit anti-leukocytic serum.
Blood. 8 : 651. 1953.

2II.- SORENSEN A.W.
Investigation of the kidney fonction in R.A.
Acta Rheum.Scand. 6 : II5. I960.

2I2.- JACQUELINE F., de TRANSVERSE P.M., BESSON L.
Etude sur la repartition des protéines sériques dans les rhumatismes inflammatoires.
Rev.Rhum.2I : 329. I954.

2I3.- BYWATERS E.G.
Peripheral vascular obstruction in R.A. and its relationship to other vascular lesions.
Ann.Rheum.Dis. I6 : 84. I957.